

Über 3-substituierte Cyclopentanone-(1)
und Cyclohexanone-(1) bzw. 2-Methyl-cyclo-
penten-(2)-one-(1)
und 2-Methyl-cyclohexen-(2)-one-(1)

von

H e r m a n n W o p p e r t

aus Nürnberg

Über 3-substituierte Cyclopentanone-(1) und Cyclo-
hexanone-(1) bzw. 2-Methyl-cyclopenten-(2)-one-(1)
und 2-Methyl-cyclohexen-(2)-one-(1)



Inauguraldissertation
der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen
zur
Erlangung des Doktorgrades
vorgelegt von
H e r m a n n W o p p e r t
aus
Nürnberg

Als Dissertation genehmigt von der
Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität
Erlangen

Tag der mündlichen Prüfung: 15. Juli 1959

Dekan: Universitätsprofessor Dr. R. Fleischmann

Berichterstatter: Privatdozent Dr. E. Buchta

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. G. Hesse

M e i n e n l i e b e n E l t e r n

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Februar 1956 bis Januar 1959 im Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen ausgeführt.

Herrn Privatdozent Dr. E. Buchta möchte ich für viele Hinweise und wertvolle Ratschläge, sowie für die große Anteilnahme, die er dieser Arbeit entgegenbrachte, herzlichst danken.

Inhaltsverzeichnis

A. Theoretischer Teil

	Seite
Einleitung	1
Darstellung 3-substituierter Cyclopentanone-(1)	5
Synthese des 1-Äthyl-2-[cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-3,4-dihydronaphthalins	27
Darstellung 3-substituierter Cyclohexanone-(1) bzw. 2-Methyl-cyclohexen-(2)-one-(1)	29
Versuch einer Synthese des 2-Methyl-cyclopentan-dions-(1,3), sowie des 2-Methyl-cyclohexan-dions-(1,3) über 2-Methyl-2,4-dicarbaldehyd-cyclopentan- bzw. -cyclohexan-dion-(1,3)	38
Synthese von in 3-Stellung durch Aryl substituierten 2-Methyl-cyclohexen-(2)-onen-(1) bzw. 2-Methyl-cyclopenten-(2)-onen-(1)	54

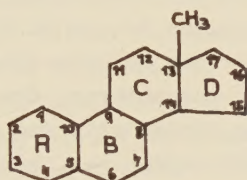
B. Experimenteller Teil

[3-Methyl-cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-malonsäure-diäthylester (VIII)	58
[3-Methyl-cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-malonsäure-diäthylester-diäthylketal (IX)	59
[3-Methyl-cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-essigsäure (X)	59
[Cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-malonsäure-diäthylester (XI)	60
[Cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-essigsäure (XII)	61
[2-Methyl-cyclohexanon-(1)-yl-(3)]-malonsäure-diäthylester (XIII)	62
[Cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-malonsäure-diäthylester-diäthylketal (XIV)	62
β -Phenäthyl-[cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-malonsäure-diäthylester (XV) (durch Malonestersynthese)	63
β -Phenäthyl-[cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-malonsäure-diäthylester (XV) (durch Michael-Addition)	64
Einwirkung von methanolischer Kalilauge auf XV	65
β -Phenäthyl-[cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-malonsäure-diäthylester-diäthylketal (XVI)	66

β -Phenäthyl-[cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-malonsäure-di- äthylester-äthylenketal (XVII)	67
β -Phenäthyl-[cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-essigsäure (XIX)	67
2-[Cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-tetralon-(1) (VI)	68
2-[Cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-tetralon-(1)-äthylen- ketal (XX)	69
1-Äthyl-2-[cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-3,4-dihydro- naphthalin (XXI)	70
β -Phenäthyl-[cyclohexanon-(1)-yl-(3)]-malonsäure-di- äthylester (XXIV)	71
β -Phenäthyl-[cyclohexanon-(1)-yl-(3)]-malonsäure-di- äthylester-diäthylketal (XXV)	72
β -Phenäthyl-[cyclohexanon-(1)-yl-(3)]-essigsäure (XXVII)	72
2-[Cyclohexanon-(1)-yl-(3)]-tetralon-(1) (XXII)	74
β -Phenäthyl-[2-methyl-cyclohexen-(2)-on-(1)-yl-(3)]- essigsäure-äthylester (XXVIII)	74
γ -Keto- δ -dicarbäthoxy-capronsäure-methylester (XXXII)	75
γ -Keto-capronsäure (XXXIV)	76
Saure Spaltung des γ -Keto- δ -dicarbäthoxy-capronsäure- methylesters (XXXII) und Identifizierung der Spalt - produkte	77
2-Methyl-2,4-dicarbäthoxy-cyclopentan-dion-(1,3) (XXXIIIa)	78
2-Methyl-2,4-dicarbomethoxy-cyclopentan-dion-(1,3) (XXXIIIb)	79
Untersuchung der bei der Dieckmann'schen Esterkonden- sation des γ -Keto- δ -dicarbäthoxy-capronsäure-methylesters (XXXII) auftretenden Spaltprodukte	80
δ -Keto- ϵ -dicarbäthoxy-oenanthsäure-äthylester (XXXV)	81
δ -Keto-oenanthsäure (XXXVI)	82
Untersuchung der Spaltprodukte der Umsetzung von δ -Keto- ϵ -dicarbäthoxy-oenanthsäure-äthylester (XXXV) in ben- zolischer Lösung mit Natriummethylat	83
3-Phenyl-2-methyl-cyclohexen-(2)-on-(1) (XXXVII)	84
3-Phenyl-2-methyl-cyclohexanon-(1) (XXXVIII)	86
3-(β -Naphthyl)-2-methyl-cyclohexen-(2)-on-(1) (XXXIX)	86
3-Phenyl-2-methyl-cyclopenten-(2)-on-(1) (XL)	87
3-(β -Naphthyl)-2-methyl-cyclopenten-(2)-on-(1) (XXIX)	88

A. Theoretischer Teil

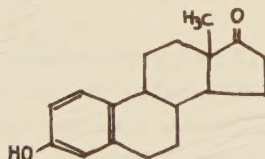
Die größere Gruppe der weiblichen Sexualhormone, die **F o l l i k e l h o r m o n e**, leiten sich von dem Grundkohlenwasserstoff Oestran ab.



Innerhalb dieser Gruppe unterscheidet man zwei Unterabteilungen nach Anzahl der aromatischen Ringe.

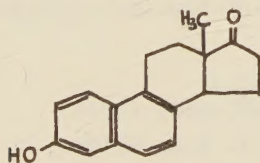
a) Nur der Ring A ist aromatisch.

Charakteristischer Vertreter ist das Oestron.



b) Die Ringe A und B sind aromatisch.

Wichtigster Vertreter ist das Equilenin.

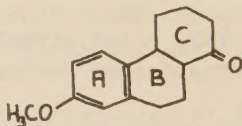
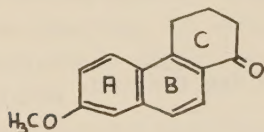


Nach den hervorragenden Arbeiten von Butenandt, Doisy, Marrian, Cook, Hewett, Girard und Mitarbeitern, nur um

die bekanntesten Forscher zu nennen, die sich mit der Isolierung und Konstitutionsaufklärung solcher Verbindungen Ende der zwanziger und Anfang der dreißiger Jahre befaßten, setzten später auch Versuche zur Totalsynthese dieser wichtigen Naturstoffe und ähnlich gebauter Körper ein.

Zur Synthese derartiger in den Ringen B,C,D bzw. C,D perhydrierter Verbindungen wurden grundsätzlich zwei Wege beschritten:

1) Die Ringanordnung A,B,C ist vorgegeben und der Ring D wird mittels einer funktionellen Gruppe am Ring C angegliedert. Die Schlüsselsubstanzen dieser Methode sind das 7-Methoxy-1-keto-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren, das von A. Butenandt und G. Schramm¹⁾ erstmals dargestellt und zur Totalsynthese des Equilenins²⁾ verwendet worden ist, sowie das 7-Methoxy-1-keto-1,2,3,4,9,10,11,12-octahydro-phenanthren³⁾ zur Totalsynthese des Oestrone⁴⁾.



2) Die Ringkombination A,B,D ist vorgegeben, bei der die Aufgabe besteht, über eine funktionelle Gruppe am Ring D oder B den Ring C zu schließen. So wurde z.B. der x-Nor-equilenin-methyläther in einer Arbeit von R. Robinson und A. Koebner⁵⁾ über die [3-(6-Methoxy- β -naphthyl)-cyclopentanone-(1)-yl-(2)]-essigsäure (I) ($R=OCH_3$) dargestellt. Auf verschiedenen Wegen gelangten die eben genannten Autoren, sowie H. Weidlich und M. Meyer-Delius⁶⁾ auch zur [3-(β -Naphthyl)-cyclopentanone-(1)-yl-(2)]-essigsäure (I) ($R=H$).

1) Ber. dtsch. chem. Ges. 68, 2083 (1935)

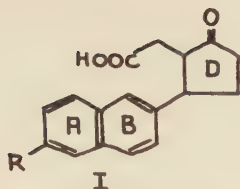
2) W.E. Bachmann, W. Coles u. A.L. Wildes, J. Amer. chem. Soc. 61, 974 (1939); 62, 824 (1940)

3) R. Robinson, J. chem. Soc. [London] 1938, 1390

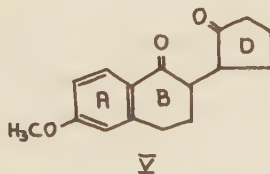
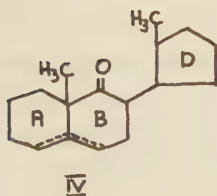
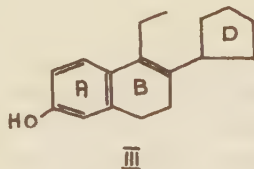
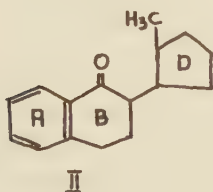
4) G. Anner u. K. Miescher, Helv. chim. Acta 31, 2173 (1948)

5) J. chem. Soc. [London] 1938, 1994

6) Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 1195 (1941)



E. Buchta und Mitarbeiter berichten ebenfalls in einer Reihe von Arbeiten über Versuche zur Darstellung von Steroiden mit der vorgegebenen Ringanordnung A,B,D. Dabei wird in den unten zitierten ersten drei Fällen folgendes Aufbauprinzip angewandt: Die Ringe A und D sind vorgebildet. Der Ring B wird nachträglich geschlossen. Es werden u.a. folgende Verbindungen beschrieben: 2-[2-Methyl-cyclopentyl-(1)]-tetralon-(1)⁷⁾ (II), 6-Oxy-1-äthyl-2-cyclopentyl-3,4-dihydro-naphthalin⁸⁾ (III), eine oestrogen wirksame Substanz, 2-[2-Methyl-cyclopentyl-(1)]-9-methyl- $\Delta^{4,10}$ bzw. ^{5,10}-octalon-(1)⁹⁾ (IV), sowie 6-Methoxy-2-[1-keto-cyclopentyl-(2)]-tetralon-(1)¹⁰⁾ (V), das zwar nach einem anderen Prinzip aufgebaut, aber wegen seiner strukturellen Zugehörigkeit zu dieser Reihe hier erwähnt werden soll.



7) E. Buchta u. S. Dauner, Chem. Ber. 81, 247 (1948)

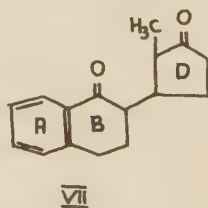
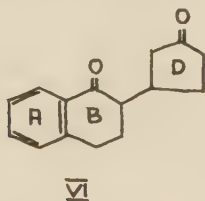
8) E. Buchta, H. Galster u. S. Dauner, Chem. Ber. 82, 203 (1949)

9) E. Buchta u. G. Scheuerer, Chem. Ber. 89, 996 (1956)

10) Dissertat. E. Penning, Universität Erlangen 1956

Wie aus den vier Formelbildern ersichtlich ist, fehlt in allen Fällen die für die natürlichen Hormone und für den Grad ihrer physiologischen Wirksamkeit mit verantwortliche C 17-Ketogruppe, wobei diese Zählweise auf das im Ring C geschlossene Steroid bezogen ist.

Unser nächst liegendes Ziel war demnach, einen entsprechenden Weg zur Synthese von Verbindungen vom Typ des 2-[Cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-tetralons-(1) (VI) zu finden. Wie wir kurz nach Beginn unserer Arbeit erfuhren, stellten I.N. Nazarow, A.A. Akhrem und I.V. Torgov¹¹⁾ ein 2-[2-Methyl-cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-tetralon-(1) (VII) durch Michael-Addition von α -Tetralon an 2-Methyl-cyclopenten-(2)-on-(1) dar.



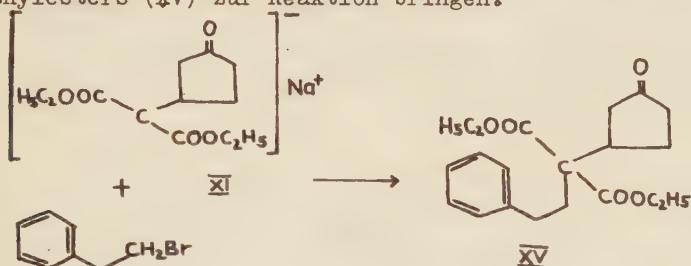
Dieses Ergebnis der russischen Forscher beeinträchtigte unsere Untersuchungen jedoch nicht, denn es sollte gezeigt werden - entsprechend dem vorstehend beschriebenen Aufbauprinzip - ob es grundsätzlich möglich ist, bei vorgebildeten Ringen A und D den Ring B zu schließen, o b w o h l der Ring D die C 17-Ketogruppe trägt. Diese Aufgabenstellung bildet präparativ und theoretisch das zentrale Problem der vorliegenden Arbeit. Die Erhaltung der C 17-Ketogruppe beschäftigte uns selbst über die Cyclisierung des Ringes B hinaus, denn wir wollten anschließend noch versuchen, wenigstens den "geöffneten" Ring C am Ring B anzugliedern.

E. Buchta und S. Dauner⁷⁾ z.B. setzten das Natriumsalz des β -Phenäthyl-malonsäure-diäthylesters mit Cyclopentylbromid

11) Zhnr. Obshech Khim. 26, 819 (1956); C.A. 50, 13847 i, 13848 a (1956)

um und gelangten so zum Ausgangsmaterial ihrer Synthese, dem β -Phenäthyl-cyclopentyl-malonsäure-diäthylester.

Wir wollten zur Darstellung der Substanz VI den umgekehrten Weg beschreiten und das Na-Salz des [Cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-malonsäure-diäthylesters (XI) mit β -Phenäthylbromid unter Bildung des β -Phenäthyl-[cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-malonsäure-diäthylesters (XV) zur Reaktion bringen.



Darstellung der Malonesterkomponente

In der Literatur findet sich keine geschlossene Arbeit über Darstellung und Eigenschaften der [Cyclohexanon-(1)-yl-(3)]- und [Cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-malonsäure-dialkylester, sondern nur vereinzelte Beispiele, stets im Zusammenhang mit speziellen Problemen¹²⁾¹³⁾, z.B. in der Morphinanreihe. Es handelt sich dabei immer um die Addition von Malonsäure-dialkylester an das entsprechende α,β -ungesättigte Ringketon. Dabei sind die Keto-malonsäure-dialkylester der hydroaromatischen Reihe noch relativ gut beschrieben. So erhielten F.D. Bartlett und F.G. Woods¹⁴⁾ den Grundkörper dieser Gruppe, den [Cyclohexanon-(1)-yl-(3)]-malonsäure-diäthylester, aus Cyclohexen-(2)-on-(1) und Malonsäure-diäthylester durch Michael-Addition. Weiterhin wurden auch an verschiedene Phenyl-cyclohexenone Malonsäure-dialkylester addiert. Als wichtigste Verbindung sei der [2-Phenyl-cyclohexanon-(1)-yl-(3)]-malonsäure-diäthylester¹⁵⁾ genannt. Vergleiche auch die Fußnoten 12 und 13.

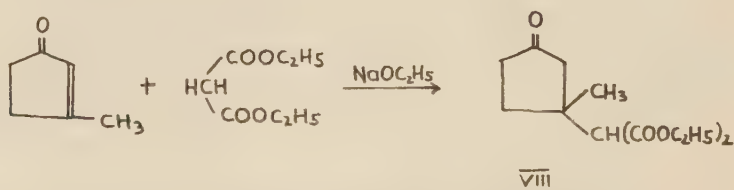
12) C.F. Koelsch, J. Amer. chem. Soc. 73, 2951 (1951)

13) J. Ginsburg u. R. Pappo, J. chem. Soc. [London] 1951, 938

14) J. Amer. chem. Soc. 62, 2933 (1940)

15) W.E. Bachmann u. E.J. Fornefeld, J. Amer. chem. Soc. 72

Weniger eingehend wurde das nächst niedrige Ringhomologe bearbeitet, was zum Teil an der schwierigeren Beschaffung der Keton-Komponente liegen mag. Dargestellt wurde z.B. der [2-Phenyl-cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-malonsäure-dibenzylester¹⁶⁾. [Cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-malonsäure-diäthylester (XI) und Methylderivate desselben sind noch nicht beschrieben. Zur Einarbeitung in dieses Gebiet stellten wir zuerst aus 3-Methylcyclopenten-(2)-on-(1)¹⁷⁾, das aus Acetonyl-aceton leicht zugänglich ist, den [3-Methyl-cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-malonsäure-diäthylester (VIII) dar.



Wir nahmen dabei die sicher zu erwartende Schwächung der Additionsfreudigkeit durch die 3-ständige Methylgruppe mit in Kauf. Auf Grund der schon hier gemachten und später immer erneut bestätigten Beobachtungen lassen sich Methodik der Darstellung und Reaktionsbedingungen, wie sie bei den aliphatischen Analoga - den Vinylketonen - üblich sind, nicht ohne weiteres übertragen. Besonders gilt dies für die 2- und 3-substituierten Keton-Komponenten und die Verwendung substituierter Malonsäuredialkylester als Addenden.

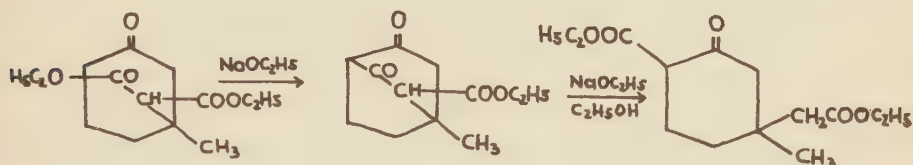
Führt man die Michael-Addition beim α,β -ungesättigten Sechsringketon unter extremen Bedingungen aus - äquimolekulare Mengen Alkali und längeres Erhitzen der Reaktionsmischung - so stellt sich eine Komplikation ein. E.H. Farmer und J. Ross¹⁸⁾ erhielten auf diese Weise aus 3-Methylcyclohexen-(2)-on-(1) und Malonsäure-diäthylester nicht den erwarteten [3-Methylcyclohexanon-(1)-yl-(3)]-malonsäurediäthylester, sondern den [3-Methyl-

16) Y. Amiel, A. Löffler u. D. Ginsburg, J. Amer. chem. Soc. 76, 3625 (1954)

17) R.M. Aches u. R. Robinson, J. chem. Soc. [London] 1952, 1127

18) J. chem. Soc. [London] 127, 2358 (1925)

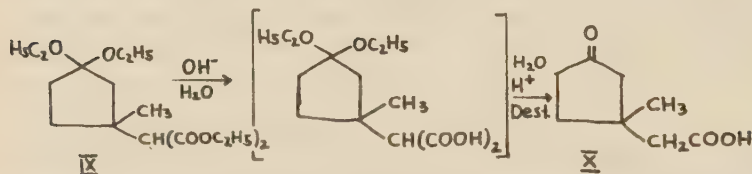
6-carbäthoxy-cyclohexanon-(1)-yl-(3)]-essigsäure-äthylester. Dieser Befund wird als intramolekulare Esterkondensation mit nachfolgender alkoholytischer Öffnung des bicyclischen Systems gedeutet.



Die von uns mit 3-Methyl-cyclopenten-(2)-on-(1) erhaltene Verbindung war aber mit Sicherheit der erwartete Ketoester und nicht [3-Methyl-5-carbäthoxy-cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-essigsäure-äthylester, denn die Enolreaktion war negativ. Ein β -Ketoester von der Struktur des oben aufgeführten Sechsringshomologen müßte mit Sicherheit eine solche ergeben. Vergleiche Fußnote 18. Die Bildungswahrscheinlichkeit für ein bizyclisches System mit einem 5- und einem 6-Ring ist jedenfalls geringer, als für ein solches mit 2 Sechsringen. Außerdem arbeiteten wir unter viel milderen Bedingungen. Bei Anwendung von 1/5 Mol Natriumäthylat auf 1 Mol 3-Methyl-cyclopenten-(2)-on-(1) und 100%igem Überschuß an Malonsäurediäthylester erhielten wir VIII als farbloses Öl vom Sdp.₁ 161°. Zu große Verdünnung, zu langsames Eintropfenlassen und Katalysatormengen, die bei Michael-Additionen mit Vinylketonen noch wirksam sind, verursachen ein Ausbleiben der Reaktion.

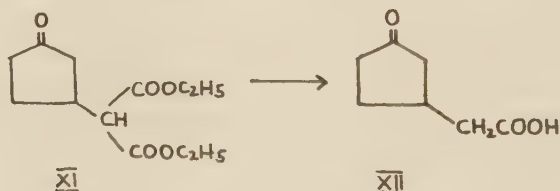
Bei Verseifung von VIII mit verd. Salzsäure erhält man saure, die Ketogruppe noch enthaltende Spaltprodukte, die wesentlich niedriger siedend, als es die erwartete Säure X etwa müßte. Eine Identifizierung gelang wegen der nahe aneinanderliegenden Siedebereiche nicht. Erst durch Erfahrungen und Beobachtungen bei späteren Versuchen kamen wir zur Methode der alkalischen Verseifung der Ketale solcher Malonester vom Typus VIII. So erhielten wir durch Verseifung des [3-Methyl-cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-malonsäure-diäthylester-diäthylketals (IX) mit 20%iger methanolischer Kalilauge die rohe Malonsäure, die wir - da sie nicht kristallin wurde - gleich zur [3-Methyl-cyclopentanon-(1)-

yl-(3)]-essigsäure (X) decarboxylierten.



Analog erhielten wir durch Addition von Malonsäure-diäthylester an Cyclopenten-(2)-on-(1)¹⁹⁾ in sehr guter Ausbeute den [Cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-malonsäure-diäthylester (XI).

Die saure Verseifung von XI mit verd. Salzsäure ergab hier die bisher nur in geringer Menge auf anderem Wege dargestellte und als Semicarbazon²⁰⁾ isolierte [Cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-essigsäure (XII).

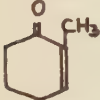
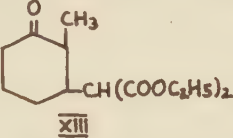
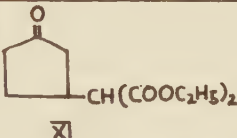
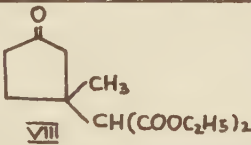


Wir prüften nun noch die Additionsfähigkeit eines in α -Stellung durch Methyl substituierten α,β -ungesättigten Ringketons, des 2-Methyl-cyclohexen-(2)-on-(1), das uns gerade zur Verfügung stand. Andere Substituenten und Methylgruppen an anderen Stellen des ungesättigten Ketons interessierten uns primär nicht, da ja die CH_3 -Gruppe später eventuell als anguläre Methylgruppe zu fungieren hatte. Wir erhielten so den [2-Methyl-cyclohexanon-(1)-yl-(3)]-malonsäure-diäthylester (XIII).

Im folgenden geben wir eine vergleichende Übersicht der von uns dargestellten Keto-malonester VIII, XI und XIII einschließlich des [Cyclohexanon-(1)-yl-(3)]-malonsäure-diäthylesters; vergleiche Fußnote 14.

19) K. Alder u. H. Flock, Chem. Ber. 89, 1735 (1956)

20) E.H. Farmer, J. chem. Soc. [London] 123, 3326 (1923)

		Additionsprodukt	Rusb.	Sdp.
	$\text{H}_2\text{C}(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2$		90%	Sdp. ₁₋₂ 135-137°
	II		40%	Sdp. _{0,2} 145°
	II		82%	Sdp. _{0,2} 140-141°
	II		39%	Sdp. ₁ 161°

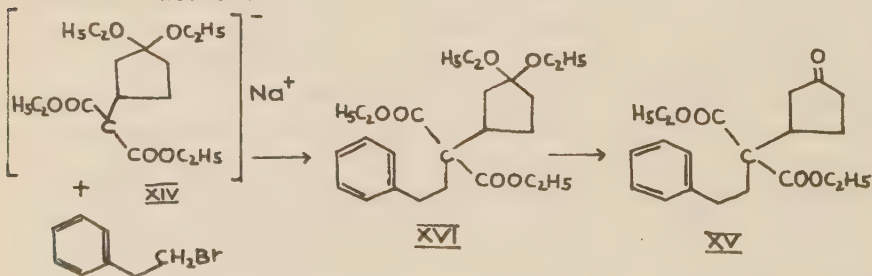
Bei den α,β -ungesättigten Fünfring-Ketonen verläuft die Michael-Addition ausbeutemäßig in gleicher Weise, wie bei den entsprechenden nächst höheren Ringhomologen. Zudem gilt für α,β -ungesättigte Fünf- und Sechsringketone das gleiche, wie für kettenförmige α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen. Bei Substitution in 2- oder 3-Stellung zur Ketogruppe sinkt die Additionsfähigkeit durch Störung der Konjugation²¹⁾; bei unseren Methyl-Derivaten um etwa 50%.

21) H. Henecka, Chemie der Beta-Dicarbonylverbindungen, Springer Verlag; Berlin, Göttingen, Heidelberg 1950, S. 246

Darstellung des β -Phenäthyl-[cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-malonsäure-diäthylester (XV) durch Malonestersynthese

Löst man [Cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-malonsäure-diäthylester (XI) in Toluol oder Benzol und bringt ihn mit der äquivalenten Menge metallischen Natriums zur Reaktion, so bildet sich unter schwacher Verfärbung des Reaktionsmediums und Wasserstoffentwicklung das Natriumsalz von XI. Gibt man jedoch XI sehr schnell zu oder erwärmt man, um die Reste des Natriums noch umzusetzen, so sieht man in kurzer Zeit sich einen schmierigen, braunen Kuchen bilden, der sich in den üblichen organischen Solventien nicht mehr löst. Offensichtlich hat unter dem Einfluß des alkalischen Mediums und der erhöhten Temperatur eine Kondensationsreaktion stattgefunden, bei der in unkontrollierbarer Weise undefinierte, höhermolekulare Körper entstehen. Dieses Verhalten ist an sich nicht verwunderlich, da das Molekül XI α -aktivierte Methylengruppen und Estergruppen aufweist. Arbeitet man mit einem größeren Überschuß an XI in der Kälte, so tritt diese Kondensation spätestens nach Zugabe des β -Phenäthylbromids ein, da man hier ohne Temperatursteigerung keine Reaktion herbeiführen kann.

Um den offenbar störenden Einfluß der Ketogruppe auszuschalten, stellten wir das Diäthylketal von XI (XIV) dar. Das Natriumsalz dieser Verbindung setzte sich mit β -Phenäthylbromid - allerdings in schlechter Ausbeute - zum β -Phenäthyl-[cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-malonsäure-diäthylester-diäthylketal (XVI) um, das wir aber nicht isolierten.

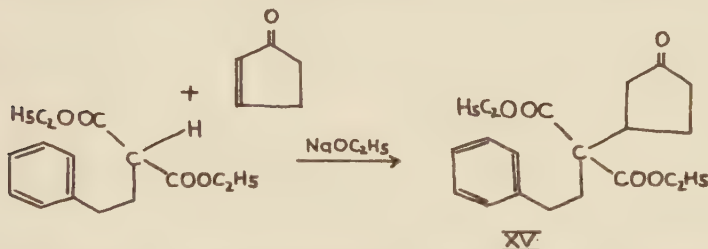


Nach Behandlung mit Säure, im Zuge der üblichen Aufarbeitung, erhielten wir eine geringe Menge XV. Wir charakterisierten die Verbindung als tief gelb gefärbtes 2,4-Dinitro-phenyl-hydrazone

vom Schmp. 143,5-144,5°.

Da diese Art der Gewinnung von XV präparativ unbefriedigend verlief, versuchten wir die

Darstellung des β -Phenäthyl-[cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-malonsäure-diäthylesters (XV) durch Michael-Addition



Über die Addition von substituierten Malonsäure-dialkylestern an α,β -ungesättigte Ringketone fanden wir in der Literatur noch keine Angaben. Es war anzunehmen, daß die Addition des β -Phenäthyl-malonsäure-diäthylesters²²⁾ an Cyclopenten-(2)-on-(1) wegen der verminderten Acidität des monosubstituierten Malonsäure-dialkylesters weit schwieriger erfolgen würde, als die des unsubstituierten. Vergleiche Fußnote 21. Die ersten Versuche mit viel weniger als 1/50 Mol Natriumäthylat auf je 1/5 Mol der Reaktionspartner führten zu keiner Addition. Ebenso schlugen Experimente fehl, die mit mehr als 1/15 Mol Natriumäthylat etwa, bezogen auf ebenfalls 1/5 Mol der Reaktionsteilnehmer, unternommen wurden. Hier setzte wohl ähnlich, wie bei der vorstehend beschriebenen Malonestersynthese mit dem nicht ketalisierten Ester XI, wahrscheinlich nach erfolgter Addition, eine Polykondensation ein. Der in diesen Fällen erhaltene farblose, amorphe Körper, der sich lediglich aus Eisessig oder Ameisensäure mit Alkohol umfällen ließ, in allen andern Lösungsmitteln aber unlöslich war, zeigte keine deutbaren Analysenwerte. Es ist anzunehmen, daß an die α -Stellungen der Ketogruppe im β -Phenäthyl-[cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-malonsäure-diäthylester-Molekül ein oder zwei Moleküle der gleichen Verbindung ver-

22) G. Wolfsleben, Liebigs Ann. Chem. 395, 114 (1913)

mittels ihrer Estergruppen ankondensiert werden, wobei sich dieser Prozeß mehrfach wiederholen kann.

Die besten Ergebnisse wurden mit $1/22$ Mol Natriumäthylat pro 0,2 Mol der Reaktionspartner erzielt. Die Ausbeuten betrugen 56-65% der Theorie. Verwendet man sehr reine Ausgangsmaterialien, so fällt die Verbindung XV schon im Reaktionsgefäß kristallin aus. Jedoch muß das mitgerissene Natriumacetat, es wird ja mit etwas Essigsäure neutralisiert, ausgewaschen werden, da es später bei der Ketalisierung der Verbindung die als Katalysator verwendete p-Toluolsulfosäure, auch im absolut alkoholischen Medium durch Salzbildung unwirksam macht und auf diese Weise die Bildung des Ketals verhindert.

XV bildet farblose Prismen vom Schmp. $64,5^{\circ}$; ihr 2,4-Dinitrophenylhydrazon schmilzt bei $144-145^{\circ}$. Der Mischschmelzpunkt mit dem 2,4-Dinitrophenylhydrazon der durch Malonestersynthese dargestellten Verbindung liegt bei $143-144^{\circ}$.

Nebenbei sei noch bemerkt, daß bei Verwendung weniger reiner Ausgangsstoffe, die zu einer fühlbaren Ausbeuteverminderung führen, eine mehr oder minder starke Rotfärbung des Reaktionsgemisches eintritt, während es bei reinen Reagenzien schwach gelb bis nahezu farblos bleibt. Besonderer Wert ist auf ein sorgfältiges Auswaschen der Verbindung bei der Aufarbeitung zu legen. Spuren von Säure oder Alkali bewirken bei der Destillation starke Zersetzungserscheinungen, die sich durch heftige Decarboxylierung bemerkbar machen und das Reaktionsprodukt in ein bräunliches, transparentes, glasartiges Harz überführen. Auch ist darauf zu achten, daß man bei einem möglichst hohen Vakuum fraktioniert. Die Verbindung scheint auch thermisch nicht sehr stabil zu sein. Die große Empfindlichkeit der Verbindung ist allgemein, wie sich sehr deutlich im folgenden zeigen wird, auf eine bestimmte Kombination der Carbonylfunktionen mit dem quartären und tertiären C-Atom zurückzuführen.

Wie ein Vergleich mit den Verbindungen der Tabelle auf Seite 9 zeigt, ist der die Michael-Addition schwächende Einfluß durch Substitution des Malonesters nicht so groß wie der durch Substitution des α,β -ungesättigten Ringketons in α - oder β -Stellung zur Ketogruppe an der Doppelbindung.

Versuch einer Verseifung von XV

Verseifung von XV mit wässriger Salzsäure, wie sie W. Bayer²³⁾ bei ähnlich gebauten Keto-dialkyl-malonsäure-estern, wobei allerdings die beiden Substituenten rein aliphatisch waren, anwandte, schlug fehl. Als Grund dürfte zum Teil die große Unlöslichkeit der vorliegenden Verbindung, auch im verseiften Zustande, angenommen werden. Nach tagelangem Kochen in verdünnter Salzsäure war die Verbindung noch unverändert; allein auf der Oberfläche der geschmolzenen Substanz zeigte sich eine Dunkelfärbung.

Die saure Verseifung von XV - in homogener Phase mit halbkonzentrierter Salzsäure/Eisessig (1:1) - führte zu einer Spaltung des Moleküls. Es wurde γ -Phenyl-buttersäure als sekundäres Spaltprodukt isoliert. Schon nach diesem Befund scheint sich eigenartiger Weise dieser " γ -Keto-malonester" XV genauso wie die im zweiten Teil der Arbeit erwähnten disubstituierten α -Acyl-malonsäure-ester zu verhalten. Da die alkalischen Verseifungsversuche in der gleichen Richtung verlaufen, aber gründlicher untersucht wurden, seien diese etwas ausführlicher erläutert.

Es wurden folgende alkalische Verseifungsversuche ausgeführt:

- a) Übliche Bedingungen für die Verseifung disubstituierter Malonsäure-dialkylester, d.h. Kochen mit methanolischer Kalilauge.
- b) Verseifung mit wässrigem Alkali.
- c) Verseifung unter schonenden Bedingungen nach L. Claisen²⁴⁾ durch Zugabe von äquimolekularen Mengen Äthylat zu einer absolut-ätherischen Lösung des Esters, bei Raumtemperatur.
- d) Verseifung unter ebenfalls sehr milden Bedingungen mit Bariumhydroxyd in wässrigem Alkohol²⁵⁾.

Zusätzlich wurden die Reaktionsbedingungen dieser Verseifungsarten nach Möglichkeit so variiert, daß eine maximale Schonung erreicht wurde.

23) Dissertation Universität Erlangen 1958

24) Ber. dtsh. chem. Ges. 38, 703 (1905)

25) L. Claisen u. S. Crismer, Liebigs Ann. Chem. 218, 133 (1887)

Auf eine sehr elegante Methode zur Verseifung alkali- oder säureempfindlicher Ester, mit Wasser im Bombenrohr, bei höherer Temperatur, verzichteten wir, weil wir alsbald eine Möglichkeit fanden (siehe unten) XV mit guter Ausbeute, bei Einsatz relativ großer Mengen zu verseifen.

Zurückkommend auf die alkalische Verseifung wurde stets statt der erwarteten disubstituierten Malonsäure bzw. Essigsäure nur das Spaltprodukt β -Phenäthyl-malonsäure oder als sekundäres Spaltprodukt, nach Decarboxylierung, die γ -Phenäthyl-buttersäure gefaßt; in fast allen Fällen in quantitativer Ausbeute. Im wässrigen oder wässrig-alkoholischen Milieu trat keine Selbstkondensation des Esters ein, wohl aber im absolut alkoholischen Medium; siehe Fußnote 24.

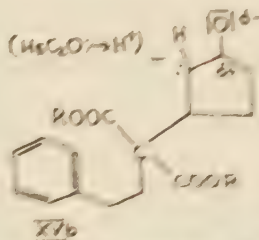
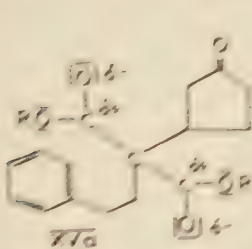
Die Ursachen für die Kondensation von XV im absolut alkoholischen und die Spaltung im wässrig-alkoholischen Medium durch Alkali

Im vollkommen wasserfreien Milieu - Michael-Additionen Seite 11 und 12, Claisensche Verseifungsmethode mit Äthylat in absolutem Äther - treten beim Überschreiten gewisser Alkoholat-Konzentrationen (im letzten Beispiel ist das immer der Fall) Kondensationsreaktionen ein, die zu undefinierten höhermolekularen Körpern führen.

Sind die geringsten Mengen Wasser vorhanden, z.B. bei der Verseifung mit absolut alkoholischem Alkali auf Grund des Gleichgewichts: $\text{NaOH} + \text{HOR} \rightleftharpoons \text{NaOR} + \text{H}_2\text{O}$, so konnten wir praktisch keine Kondensation, sondern nur Spaltung beobachten. Von vorneherein scheiden also aldolartige Kondensationen aus, da diese auch im wässrigen Medium ablaufen müßten.

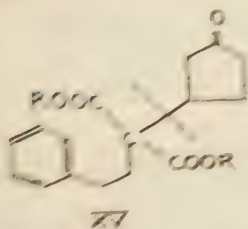
Es kann sich also bei den Kondensationen im wasserfreien Medium demnach nur um Esterkondensationen handeln. Der übersichtlichen Darstellung wegen haben wir die Esterkomponente XVa und die Methylenkomponente XVb in zwei getrennten Formen lokalisiert; das muß in Wirklichkeit nicht der Fall sein. Wenn man nun die Möglichkeiten einer Kondensation nur an einem Molekül abschätzt, man muß dazu berücksichtigen, daß auch die α -Stellung aktiviert

Ist, dann wird es uns leichter verständlich warum die Reaktion zunächst unkontrolliert verläuft, also Teilstruktur-umschichtungsartige intermediäre Zustände auftreten können.



Es war sehr leicht zu sehen, daß die zunächst auch nicht ohne Berücksichtigung bestimmter Faktoren als die Reaktion des Esters **XV** getrachtet werden, da hier vorerst noch ein wesentlicher Spaltprodukt gefaßt werden konnte. Dieses Teilprodukt ist zunächst die

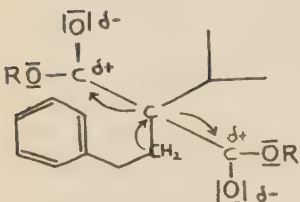
Spaltung des Esters in einem, wenn auch wenig wasser enthaltenden, alkalischen Medium und zwar zwischen tertiärem und quaternärem t-Butyl, dann ist es möglich, daß vorerst die β -Phenyl-äthyl-malonsäure. Dabei erschien es uns auffällig verwunderlich, daß bei ähnlich gebauten Malonestern, allerdings



wäre die Kettenlänge in Abhängigkeit der geringen oder hohen Spaltung auftreten. Offenbar muß die Art der Kettenstruktur der β -Phenyl-äthyl-malonsäure in Abhängigkeit der Kettenlänge entscheidenden Einfluß auf die Spaltung nehmen.

Im folgenden ist der Versuch unternommen worden, eine einfache elektrochemische Reaktion für den Aufbau der des Malonesters **XV** bei der Reaktion des durch eine einfache Veresterung an die entsprechende Malonsäure zu verestern, aufzustellen. Dieser Versuch erhielt weder den Anspruch auf Vollständigkeit, noch auf Präzision der Darstellung und soll lediglich eine Art Diskussionsgrundlage für diesen etwas komplizierten Fall stehen. Es ist aber immer zu betonen, daß alle nur angedeuteten Mängel, überaus eine Lösung aufzeigen zu können, so Vorstellungen der chemischen organischen Chemie keine Antwort mehr geben. Es ist verständlich, daß im Rahmen einer präparativen organischen Arbeit solche Probleme nicht eingebracht,

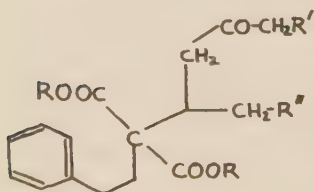
sondern nur nebenbei behandelt werden können. Um die Schwierigkeiten und Grenzen eines solchen Versuchs anzudeuten, seien zunächst zwei Teilprobleme aufgeführt.



Die Spaltung des Esters XV, wie unten ausführlich erläutert, verläuft über polare mesomere Zustände. Die Polarisierung des Moleküls wird durch drei Ketofunktionen hervorgerufen, d.h. die Schlüsselatome sind Keto-Sauerstoffatome. Für den Phenäthyl-malonester-Teil der Verbindung gilt folgendes: Die Malonester-Ketogruppen ziehen Elektronen aus der zu ihnen β -ständigen CH_2 -Gruppe ab und verschieben sie hin zum quartären C-Atom. Die Bindung

zwischen diesem quart. C-Atom und der erwähnten CH_2 -Gruppe wird gelockert. Dies erfolgt jedoch in einem weit geringeren Maße als die Schwächung der Bindung quart. C-Atom - tert. C-Atom. Eine ausführliche Begründung für die Labilität der letzteren Bindung wird auf den folgenden Seiten gegeben.

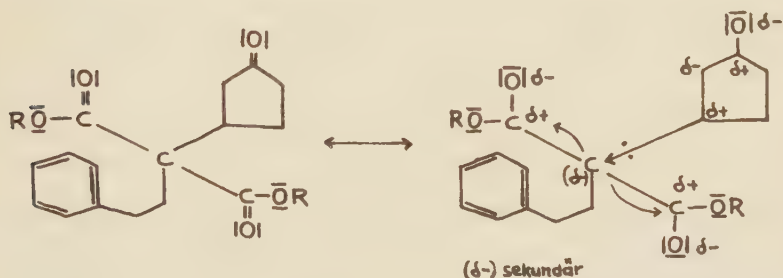
Im allgemeinen müssen Einflüsse von nur Wasserstoff tragenden Alkyl- bzw. hier Alkyl-Aryl-Substituenten gegenüber den viel stärkeren Wirkungen der Ketofunktionen unberücksichtigt bleiben. Eine Berechtigung dazu ergibt sich auch aus folgenden bekannten Tatsachen: a) Nahwirkung des induktiven Effekts (engl. Schule nach C.K. Ingold), den wir in unserem ionenhaltigen Medium fordern müssen. Z.B. erstreckt sich die elektronenabstoßende Wirkung einer Methylgruppe nur auf das ihr benachbarte C-Atom. b) Bereits ab einer Äthylgruppe aufwärts kann der induktive Effekt vernachlässigt werden. (Vergleiche dagegen die Wirkung mehrerer höherer Alkylgruppen. Z.B. die Veresterung tert. Alkohole, die über das Kryptoion $\text{RR}'\text{R}''\text{C}^+$ geht oder die polaren Formen hochverzweigter Paraffine).



Wichtiger jedoch und nicht ohne weiteres zu vernachlässigen ist die Frage, ob die Ringstruktur des zweiten Substituenten einen Einfluß auf die Aufspaltung des Esters nimmt. Die kaum in Erscheinung tretende Abweichung des C-C-Valenzwinkels beim Fünfring darf

in diesem Zusammenhang als belanglos gelten. Doch könnte man wahrscheinlich durch eine Substanz von der auf Seite 16 unten angegebenen Struktur beweisen, daß der auch für die Ketogruppe geforderte induktive Effekt Gültigkeit besitzt. Diese Verbindung müßte nämlich noch leichter als unser Ester XV spalten, weil die teilweise Kompensation der positiven Polarisierung des tertiären C-Atoms (siehe Seite 19), hervorgerufen durch den induktiven Effekt und möglich wegen der Ringstruktur im Falle XV, bei der Vergleichssubstanz unterbliebe.

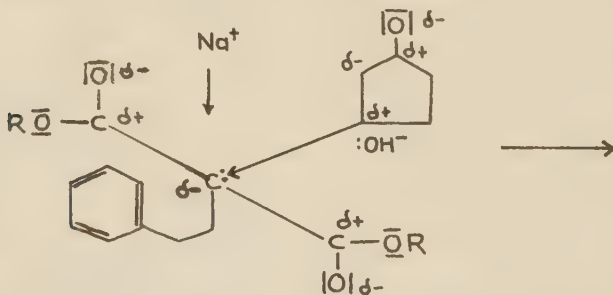
Bei der Betrachtung folgender Grenzformen stellt man fest:



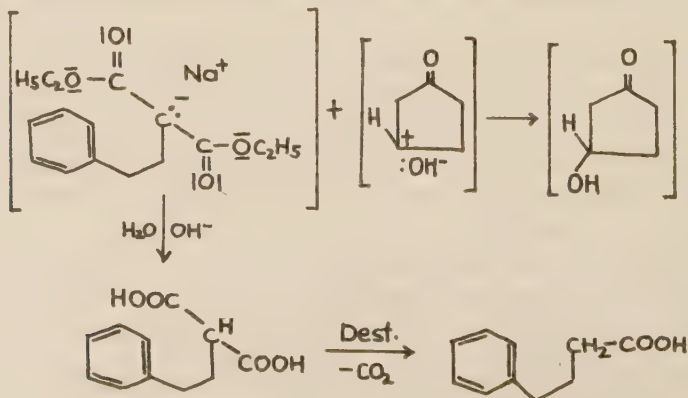
Auf Grund der starken elektronensaugenden Wirkung der Malonester-Ketofunktionen wird das Bindungselektronenpaar zwischen quartärem und tertiärem C-Atom weitgehend dem quartären C-Atom angenähert sein ($\rightarrow$). Man kann nun gleichwertig sagen: Das tertiäre C-Atom wird verhältnismäßig stark positiv polarisiert. Diesen Zustand trifft man nun allgemein an bei disubstituierten Malonestern, wo der eine Substituent mittels eines tertiären C-Atoms mit der Malonestergruppe verbunden ist. Trägt nun dieser Substituent keine funktionellen Gruppen, speziell keine Ketogruppe mehr, so tritt bei schwer verseifbaren Verbindungen (energische Bedingungen) nur teilweise, bei leicht verseifbaren praktisch keine Spaltung ein. Der Grund für die quantitative Spaltung von XV ist also in der Ketogruppe des Fünfrings zu suchen.

Wir werden diese Behauptung an zwei Beispielen später erhärten. Es überlagern sich hier also zwei Effekte, die in unserem Falle eben zur vollkommenen Spaltung des Moleküls

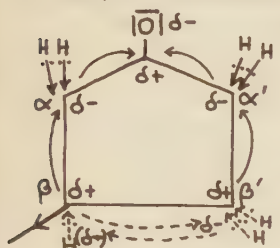
führen. Offenbar wird das tertiäre C-Atom erstens durch die Malonestergruppierung und zweitens durch die Ketogruppe im Fünfring positiv polarisiert, d.h. dem Angriff eines OH^- -Ions zugänglich gemacht. Ist das Hydroxylion so weit ange-
 nähert, daß die positive Teilladung des tertiären C-Atoms kompensiert ist, so wird sich ein Na^+ -Ion dem nun am quar-
 tären C-Atom stabilisierten, ehemaligen Bindungselektronen-
 paar nähern.



Schließlich spaltet die Verbindung unter Bildung von 3-Oxy-
 cyclopentanon-(1), das dieses stark alkalische Milieu nicht
 überlebt und unter Rückbildung des Natriumsalzes des β -Phen-
 äthyl-malonesters. Letzteres wird dann hydrolysiert und der
 Ester schließlich unter Entstehung von β -Phenäthyl-malonsäure
 verseift. Die Säure isolierten wir in quantitativer Ausbeute.
 Das neutrale Spaltprodukt konnten wir seiner Natur gemäß nicht
 fassen. Wir vermuten, daß es verharzt ist; es sei denn even-
 tuelle Spaltprodukte dieser Substanz waren so klein, daß sie
 beim Abziehen des Alkohols mit flüchtig gegangen sind.



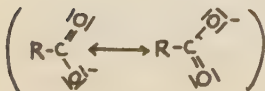
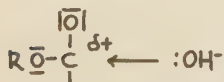
Nun noch der Versuch einer Klärung der unübersichtlicheren Verhältnisse am Fünfring. Durch das wasserhaltige alkoholische Medium ($\text{NaOH} + \text{ROH} \rightleftharpoons \text{NaOR} + \text{H}_2\text{O}$) kommt es nicht mehr zur Ablösung



eines H^+ -Ions am α^{II} -C-Atom; d.h. Kondensation von XV scheidet aus. Es bestehen aber deswegen keinerlei Gründe den induktiven Effekt hier zu verneinen. Der Feldeffekt scheidet sowieso aus, da er nur in einem unpolaren Milieu auftreten kann. Der induktive Effekt wirkt z.B. bei einer Methylgruppe nicht über zwei C-Atome hinweg; bei der stark polarisierenden Ketogruppe ist das sicher nicht anzunehmen. Er wird aber

bei Führung über mehr C-Atome mehr und mehr abgeschwächt werden. Das bedeutet, daß die negative Polarisierung des tert. C-Atoms über die rechte Ringseite (obige Skizze) schwächer ist, als die positive über die linke Seite. Die positive Teilladung des tert. C-Atoms wird hierdurch nur teilweise kompensiert. Im Detail ergibt sich aus den als sekundär und schwächer bezeichneten Vorgängen (----) folgendes: Am tert. C-Atom steht nur ein (elektropositives) H-Atom, das die Bindungselektronen hin zum C-Atom verschieben möchte und in diesem Bestreben durch die positive Teilladung des tert. C-Atoms erheblich bestärkt wird. Beim β' -C-Atom stehen zwei H-Atome, die dessen positive Teilladung weitgehender kompensieren. Es stehen sich also hier zwei C-Atome, β und β' mit einer stärker und schwächer positiven Teilladung gegenüber. Der Einfluß des tert. C-Atoms auf das β' -C-Atom ist noch relativ stark δ^- , der umgekehrte Einfluß aber schwächer (δ^-). Es resultiert jedenfalls ein tert. C-Atom mit einer positiven Teilladung. Die ältere Betrachtungsweise, die sukzessiv immer je eine Bindung für sich behandelt (G.N. Lewis und J.T. Randall) würde zum gleichen Ergebnis führen.

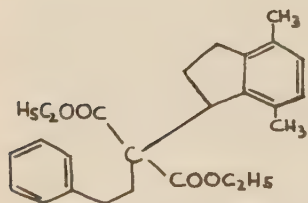
Die alkalikatalysierte Hydrolyse von XV kommt nun dadurch zustande, daß das tert. C-Atom durch die drei Ketofunktionen stärker positiv polarisiert ist, als es die C-Atome der Malonester-Carbalkoxygruppen einzeln betrachtet sind. Wäre das nicht der Fall, so käme die gewünschte Verseifung der beiden Carbalkoxygruppen ohne Spaltung (Verlust des Charakters einer "echten" Carbonylverbindung bezüglich der Malonestergruppe - nebenstehend)



des Moleküls, allein in Frage. Der erste Schritt der alkalischen Verseifung ist nämlich die Anlagerung eines Hydroxylions an das positiv polarisierte C-Atom der Carbalkoxygruppe (Seite 19 unten links). Der vollständige Verlauf der alkalischen Verseifung ist allerdings elektronentheoretisch noch nicht geklärt. Man hat eben heute noch viele Schwierigkeiten nicht überwunden, die bei Problemen der aliphatischen Reihe im besonderen auftauchen²⁶⁾. Beispielsweise kann man auch kaum quantitative Aussagen treffen. So sind nur in ganz einfachen Fällen relative Zahlenwerte bekannt, die Polarisierbarkeiten untereinander vergleichen²⁷⁾.

Die Vorstellungen, die wir zur Erläuterung der Spaltung unseres Ester XV entwickelten, erfahren durch die Gegenüberstellung unserer Substanz einerseits und den zwei nun folgenden Verbindungen andererseits eine wesentliche Stütze.

Im [4,7-Dimethyl-indanyl-(1)]- β -phenäthyl-malonsäure-diäthylester²⁸⁾ liegt wieder ein quartäres C-Atom, zwei Carbäthoxygruppen tragend, in Verbindung mit einem tertiären vor. Der Fünfring ist hier einem substituierten Benzolkern ankondensiert, trägt aber keine funktionellen Gruppen. Von



einer so starken positiven Polarisierung, wie in unserem Falle, kann also nicht gesprochen werden. Natürlich ist eine Polarisierung im gleichen Sinne vorhanden; schreiben wir doch der Malonestergruppierung auch bei unserer Verbindung XV den Hauptanteil an ihr zu. Diese gewiß

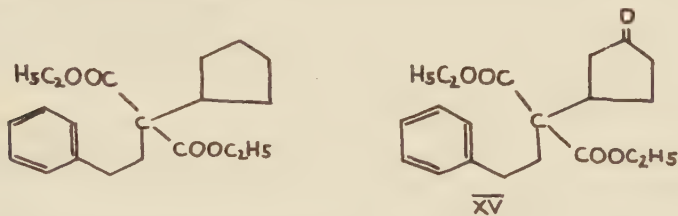
schwächere Polarisierung führt demgemäß bei erhöhter Temperatur - Kochen in butanolischer KOH - nur zu einer te i l - w e i s e n Spaltung der Molekel. Auch hier wurde β -Phenäthyl-malonsäure (γ -Phenyl-buttersäure) neben der erwarteten disubstituierten Malonsäure (Essigsäure) erhalten.

26) H. Beyer, Lehrbuch der organ. Chemie, Leipzig 1953, 151

27) H. Hückel, Theoret. Grundlagen der organ. Chemie, Leipzig 1957, 481

28) P. Hoffmann, Dissertat. Universität Erlangen 1958

Wesentlich wichtiger ist der Vergleich von XV mit dem von E. Buchta und S. Dauner dargestellten β -Phenäthyl-cyclopentyl-malonsäure-diäthylester⁷⁾.



Schon durch reine Gegenüberstellung beider Formelbilder kommt man zu dem Schluß, daß die Spaltung von XV im Gegensatz zur normalen Verseifung der links stehenden Verbindung nur auf die Ketogruppe im Cyclopentanring zurückzuführen ist. Die eben genannten Autoren isolierten die erwartete β -Phenäthyl-cyclopentyl-malonsäure; wir stellten bei XV eine quantitative Aufspaltung des Moleküls fest. Voraussetzung für diesen Vergleich ist selbstverständlich das Arbeiten unter etwa gleichen Reaktionsbedingungen. Nun ist wiederum die Tendenz dem tertiären C-Atom eine positive Ladung zu erteilen auch beim β -Phenäthyl-cyclopentyl-malonsäure-diäthylester vorhanden. Allein die beiden zu diesem tertiären C-Atom β -ständigen Ketofunktionen der Malonestergruppierung reichen hier nicht aus dem OH^- -Ion ein stärker positiv polarisiertes tertiäres C-Atom anzubieten - obwohl sie zusammenwirken, - als es das C-Atom je einer Carbäthoxygruppe selbst ist. Im Gegenteil, die C-Atome der Carbäthoxygruppen sind stärker positiv. Das OH^- -Ion lagert sich also hier an und leitet die normale alkalische Verseifung ein.

Versuch zur Darstellung von 2-[Cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-2-carbäthoxy-tetralon-(1)

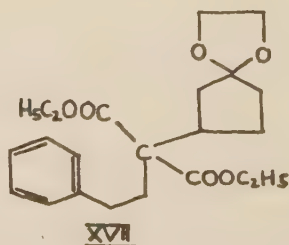
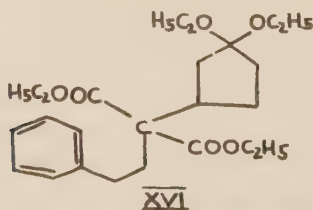
Dazu wurde XV mit Polyphosphorsäure auf etwa 60° erwärmt. Jedoch auch unter diesen Ringschlußbedingungen, mit der verhältnismäßig schwachen, großanionigen Säure, trat in evidenter Weise eine gleichartig erscheinende Spaltung des disubstituierten Malonsäure-ester-Moleküls, wie oben beschrieben ein.

Nur faßten wir hier nicht die β -Phenäthyl-malonsäure oder γ -Phenyl-buttersäure als Spaltprodukte, sondern gemäß den Reaktionsbedingungen, den ringgeschlossenen Körper, das α -Tetralon. Wir identifizierten es durch sein 2,4-Dinitrophenylhydrazon vom Schmp. 253° . Eine Vergleichssubstanz, aus reinem α -Tetralon gewonnen, schmolz bei $253,5^{\circ}$. Der Mischschmelzpunkt lag bei $252-253^{\circ}$.

Nach diesen vergeblichen Bemühungen, XV zu verseifen oder direkt zu cyclisieren, versuchten wir nun, angeregt durch den Vergleich unserer Verbindung mit dem β -Phenäthyl-cyclopentyl-malonsäure-diäthylester⁷⁾, erstere durch Ketallisierung kohlenwasserstoff-ähnlich zu machen, d.h. die polarisierende Wirkung der Fünfring-Ketogruppe auszuschalten. Gegenüber einer alkalischen Verseifung mußte die Verbindung dann in Bezug auf die Spaltbarkeit viel beständiger sein. Diese Erwartung erfüllte sich auch.

β -Phenäthyl-[cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-malonsäure-diäthylester-diäthylketal (XVI) und β -Phenäthyl-[cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-malonsäure-diäthylester-äthylenketal (XVII)

XVI wurde in der üblichen Weise²⁹⁾ und in guter Ausbeute erhalten. Außerdem verläuft die Gewinnung von XVI einfacher und schneller als die von XVII. Die Substanz muß gut verschlossen aufbewahrt werden, da sie sich sehr leicht schon in der mit Säuredämpfen beladenen Laborluft, nach kurzer Zeit, unter Abscheidung des festen Esters XV, zersetzt. Zur Darstellung von XVII benutzten wir die Vorschrift von H.-W. Wanzlick, G. Gollmer und H. Milz³⁰⁾.

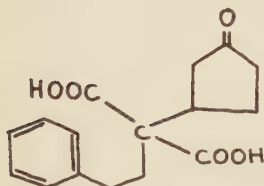


29) C.A. Makenzie u. J.H. Stocker, J. org. Chemistry 20, 1695 (1950)

30) Chem. Ber. 88, 69 (1955)

Die Verseifung des Diäthylketals (XVI)

Da zur Verseifung von XVI mit methanolischer Kalilauge, wie laufend entnommene und mit Wasser verdünnte Proben ergaben, eine sehr lange Zeit erforderlich war, benutzten wir äthanolische Kalilauge, um mit der Temperatur etwa 20° höher zu kommen und verkürzten so die Reaktionsdauer auf ungefähr 10 Stunden. Nach vorsichtigem Ansäuern mit der berechneten Menge

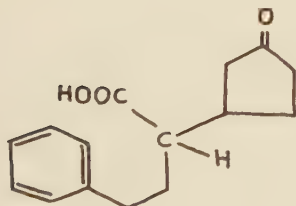


XVIII

anschließender Destillation

erhielten wir eine ölige Schicht, die wir wie üblich aufarbeiteten. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels verblieb die rohe β -Phenäthyl-[cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-malonsäure (XVIII), die alsbald zu einer glasigen Masse erstarrte und auch nicht durch Anreiben zum Kristallisieren zu bringen war. Daher unterwarfen wir sie sogleich der Decarboxylierung mit an-

schließender Destillation im Hochvakuum. Nach erfolgter CO_2 -Abspaltung ging unter einem Druck von 0.05 Torr bei 203° die erwartete Säure als hochviskoses, schwach gelbgrün gefärbtes Öl über. Die β -Phenäthyl-[cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-essigsäure (XIX) ist infolge des hohen Siedepunkts und der außerordentlich großen Viskosität sehr schwer zu reinigen, zumal sie auch nach mehrwöchigem Aufbewahren und Anreiben mit Lösungsmitteln nicht in kristal-



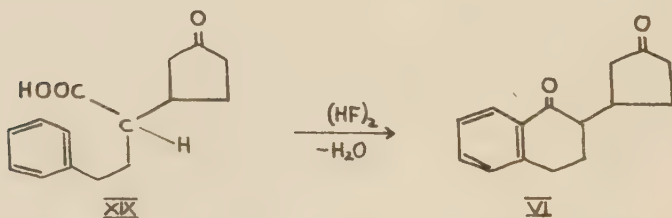
XIX

lisiertem Zustand erhalten werden konnte. Infolge der leichten Spaltbarkeit dieser Ketale (siehe oben) ist eine besondere Behandlung des Verseifungsprodukts mit Säure nicht nötig. Übrigens müssen auch die eingangs erwähnten Proben zur Kontrolle des Verseifungsmaßes angesäuert werden.

Weiterhin konnte in Übereinstimmung mit der von P. Hoffmann²⁸⁾ gemachten Beobachtung am [4,7-Dimethyl-indanyl-(1)]- β -phenäthyl-malonsäure-diäthylester festgestellt werden, daß auch

hier eine geringe Menge β -Phenäthyl-malonsäure entsteht, die nur aus einer analogen Spaltung des Moleküls stammen kann. Bei der Vakuumdestillation erscheint bei Sdp._{0.05} 130° γ -Phenyl-buttersäure, die sofort zu großen, flächigen Kristallen erstarrt. Die Ausbeute an XIX ist jedoch durchaus zufriedenstellend.

Cyclisierung von XIX zum 2-[Cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-tetralon-(1) (VI)



Hier erwies sich der Ringschluß mit wasserfreier Flußsäure bei Raumtemperatur als geeignet. Wir erhielten VI in einer Ausbeute von 62%.

E. Buchta und S. Dauner⁷⁾ berichten, daß das von ihnen synthetisierte 2-Cyclopentyl-tetralon-(1) kein 2,4-Dinitrophenylhydrazon lieferte. Demnach war bei uns zu erwarten, daß nur ein Mono-2,4-dinitro-phenylhydrazon der Verbindung VI, entsprechend eines Ersatzes des Ketosauerstoffs am Fünfring durch den 2,4-Dinitro-phenylhydrazin-Rest, entstehen würde. Die Ketogruppe in 1-Stellung des Tetralin-Anteils ist durch den Cyclopentanon-(1)-yl-(3)-Rest so abgeschirmt, daß der Eintritt des relativ großen 2,4-Dinitro-phenylhydrazin-Restes aus sterischen Gründen unmöglich ist. Das Mono-2,4-dinitro-phenylhydrazon des 2-[Cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-tetralons-(1) kristallisiert in tief gelben Prismen und schmilzt bei 192-193°.

Es muß hier noch auf die Farbe der 2,4-Dinitro-phenylhydrazone eingegangen werden. Eine einzige zusätzliche Doppelbindung, z.B. beim Cyclopenten-(2)-on-(1), also in Konjugation zur C=N-Bindung, verschiebt bereits die gelbe Farbe

des Cyclopentadiens (gemeint sind immer die 2,4-Dinitro-phenylhydrazone, nach rot. Umso mehr war dies ein mit der C=N-Bindung in Konjugation stehendes aromatisches System, z.B. das α -Naphtron. Es ist zwar so, daß die Farbe oder besser gesagt die Farbtiefe eines 2,4-Dinitro-phenylhydrazons auch von der Größe der Kristalle bzw. Kristallite abhängig ist; es wurde aber noch in keinem Falle beobachtet, daß eine Schmelzung von gelb bis rot erfolgen kann. Ein gelbes 2,4-Dinitro-phenylhydrazon, z.B. eines gesättigten hydroaromatischen Ketons, kann eine bis schonen Orange gebende Farbe, bei entsprechender Teilchengröße, aufweisen; aber nie rot erscheinen. Andererseits wurde nie beobachtet, daß ein 2,4-Dinitro-phenylhydrazon mit konjugierter C=N, C=C-Bindung, selbst bei sehr kleiner Teilchengröße von gelber Farbe war. Die Aufhellung geht meistens bis zu einem kräftigen Rotorange. Diese Beobachtung kann an den vielen, in dieser Arbeit aufgeführten 2,4-Dinitro-phenylhydrazonen nachgeprüft werden. Um dieses Vorurteil willen verzichteten wir auch auf die Charakterisierung unserer Ketoverbindungen als Semicarbazone, Oxime etc.

Zur Katalisierung von 2-substituierten Naphtron-(1)-Derivaten

W. Witt³¹⁾ versuchte vergeblich Naphtron-(1)-essigsäure-(2,-äthylester in das entsprechende Anilin- bzw. Diäthylketal umzuwandeln. Er war bereits darauf hin, daß dies entweder aus sterischen Gründen folgt oder mit der Konjugation der C=O-Bindung mit den Doppelbindungen des Benzolkerns, ja vielleicht sogar mit beiden Erscheinungen zusammenhängen kann. In anderen Zusammenhängen unterbreitete er die Möglichkeit einer Katalisierung des 2-brom-Naphtrons-(1)³²⁾. Es wurde u.a. durch Elementaranalyse nachgewiesen, daß stets Ausgangsmaterial beim Katalisierungsversuch zurückgehalten wird. Es sei darauf hingewiesen: Schon beim Vorliegen einer mit der C=O-Bindung

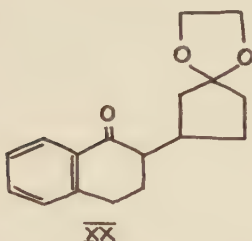
31) Diplomart., Universität Erlangen 1938

32) F. Strydom u. A. Rombachner, Ber. dtsch. chem. Ges.

konjugierten C=C-Bindung, wie im Falle des 3-(β -Naphthyl)-2-methyl-cyclohexen-(2)-on-(1) (XXXIX) (siehe zweiten Teil der Arbeit), erfolgt keine Ketalbildung. Da man von gesättigten α -Halogenketonen der alicyclischen Reihe Ketale erhält³⁰⁾, kann von einer sterischen Hinderung im Falle des 2-Brom-tetralons-(1) und sicher auch bei dem eben erwähnten Naphthalin-Derivat kaum gesprochen werden. Die Ursache liegt dann in der Teilnahme der Ketogruppe an der Resonanz des aromatischen Systems. Sie will ihren stabileren, energieärmeren Zustand nicht aufgeben. Würde der Substituent in α -Stellung, wie bei der Verbindung VI, die Größe eines Cyclopentyl-Restes erreichen, dann kämen vielleicht sogar beide, Resonanz und sterische Hinderung als Ursachen für das Ausbleiben der Ketalbildung in Frage.

Es war also durchaus zu erwarten, daß eine Ketalisierung des 2-[Cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-tetralons-(1) (VI) ausschließlich an der Ketogruppe des Cyclopentanonrings erfolgen würde. Im Gegensatz zur Ketalisierung der erwähnten Keto-malonester, versuchten wir, aus später dargelegten Gründen, hier nur das Äthylenketal zu erhalten. Wir stießen dabei jedoch auf große präparative Schwierigkeiten. Es wurde mit einem kleinen Überschuß an Äthylenglykol gearbeitet, da erfahrungsgemäß eventuell unketalisiertes Keton bei den hier auftretenden Destillationstemperaturen nicht vom Ketal getrennt werden kann. Wir konnten nun nach Beendigung der Reaktion, auch durch fünfzehnmaliges Auswaschen mit Wasser, anscheinend das überschüssige Glykol nicht restlos entfernen. Zwar erschien bei der Fraktionierung die Hauptmenge des Glykols im Vorlauf, jedoch war stets auch die Hauptfraktion damit verunreinigt. Da dies auch nach zwei- und dreimaliger Destillation der Fall war und dazu die Analysenwerte für den Kohlenstoff eher zu hoch als zu niedrig lagen, mußten wir schließlich annehmen, daß das Äthylenglykol vollständig ausgewaschen war, das Ketal sich aber bei der Destillation zersetzte. Ein immer wieder auftretender Rückstand, auch bei mehrmaliger Destillation, unterstreicht dies. Eigenartig ist nur das Entstehen von Glykol. Es wäre aber nicht völlig undenkbar, daß ein Teil des Ketals, unter Dehydrierung des Tetrahydro-naphthalin-Restes eines anderen Teils, sich den nötigen Wasserstoff für die Rückbildung des Äthylenglykols

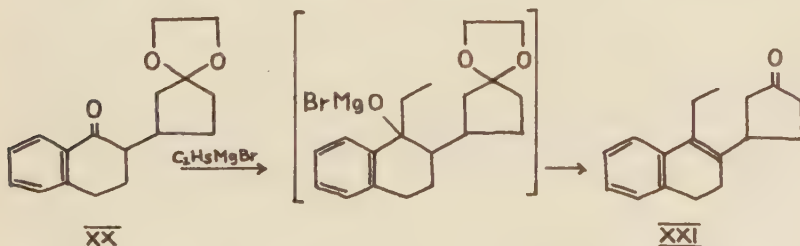
verschafft. Bei den hohen Destillationstemperaturen (Ölbad bis 250°) scheint dies nicht ausgeschlossen.



Nach vielen Bemühungen erhielten wir das Äthylenketal XX in einigermaßen befriedigender Reinheit, um unsere nächste und letzte Stufe damit in Angriff nehmen zu können. Aus dem nur einmal fraktionierten Ketal schied sich nach längerem Stehen, bei vollkommenen Ausschluß von Säuredämpfen, eine feste Sub-

stanz in geringem Umfange ab. Leider erlaubte die kleine Menge dieses Körpers, der vielleicht eine Aufklärung des absonderlichen Verhaltens von XX bei der Destillation hätte erbringen können, keine Identifizierung.

Darstellung von 1-Äthyl-2-[cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-3,4-dihydro-naphthalin (XXI) durch Umsetzung von XX mit Äthylmagnesiumbromid



Obwohl eine Substanz vom Typ der Verbindung XX an der Keto-gruppe des Tetralon-Anteils kein 2,4-Dinitro-phenylhydrazon bildet, ist es jedoch nicht ausgeschlossen, daß sie mit einer nicht zu sperrigen Grignardverbindung dort reagiert. Dies zeigten bereits E. Buchta, H. Galster und S. Dauner⁸⁾ bei der Darstellung der Verbindung III. Schwerwiegender ist die Frage, ob die Ketalgruppierung gegenüber Grignardreagenz beständig ist.

Setzt man ein Diäthylketal mit einer Grignardverbindung um, so erhält man einen Alkyl-äthyl-äther. Die Beobachtung, daß man aus Acetalen oder Diäthylketalen und Grignardverbindungen

Äther darstellen kann, machte das erste Mal E. Späth³³⁾. So entsteht z.B. aus dem Diäthylketal des Acetons und Isobutylmagnesiumbromid ein iso-Heptyl-äthyl-äther³⁴⁾, wobei an die Stelle eines abgespaltenen Äthoxyrestes des Ketals sich eine Isobutylgruppe setzt. Im übrigen ist nur bekannt, daß das aus 2 Mol Acetyl-dimethyl-carbinol und 2 Mol Methylalkohol erhältliche 2,5-Dimethoxy-hexamethyl-dioxan, welches man als cyclisches Ketal auffassen kann, nicht mit Methylmagnesiumjodid reagiert³⁵⁾.

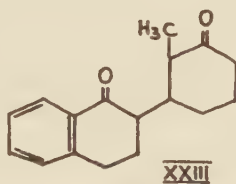
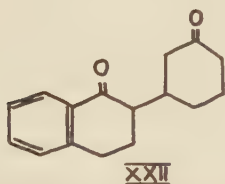
Beim Eintropfenlassen unseres Äthyl-äthyl-ketals XX in eine Äthylmagnesiumbromid-Lösung wurde unter leichter Erwärmung die Bildung einer farblosen Komplexverbindung beobachtet. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde im Hochvakuum destilliert. Unter einem Druck von 0.05 Torr und einer Temperatur von 170-175° ging die Hauptmenge als nahezu farblose Flüssigkeit über. Jedoch zeigten auch nach mehrfach wiederholter Fraktionierung die Analysen eine erhebliche Abweichung von den berechneten Werten. Wir hatten nun von vorneherein mit einem dreifachen Überschuß an Äthylmagnesiumbromid gearbeitet, um auf alle Fälle einen unvollständigen Umsatz zu verhindern und weil wir nicht wußten, ob durch die Ketalgruppierung Grignardreagenz gebunden wird. Darüber hinaus würde dann auch nichtketalisiertes Keton bzw. entketalisiertes Ketal bei zweimaliger Reaktion an den beiden Ketogruppen in einen Kohlenwasserstoff umgewandelt. Darauf gründete sich unsere Hoffnung mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin das erwartete Keton XXI als 2,4-Dinitro-phenylhydrazon zu isolieren. Tatsächlich erhielten wir das erwartete 2,4-Dinitro-phenylhydrazon des 1-Äthyl-[cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-3,4-dihydro-naphthalins, gemäß der isolierten Stickstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung, in leuchtend hellgelben Kristallen vom Schmp. 242° und einer Ausbeute von etwa 52% bezogen auf das Ketal XX.

33) Ber. dtsh. chem. Ges. 47, 766 (1914)

34) A.E. Tschitschibabin u. S.A. Jelgasin, Ber. dtsh. chem. Ges. 47, 1843 (1914)

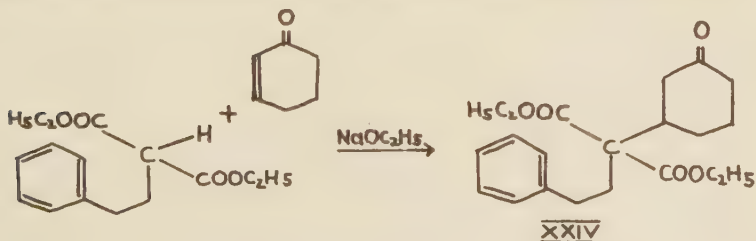
35) I.N. Nazarow, Bull. acad. sci. U.R.S.S., Classe sci. chim. 1940, 195; C.A. 36, 742 (1942)

Außerdem stellten wir das 2-[Cyclohexanon-(1)-yl-(3)]-tetralon-(1) (XXII) dar. Das 2-[2-Methyl-cyclohexanon-(1)-yl-(3)]-tetralon-(1) (XXIII) wurde von I.N. Nazarow, A.A. Akhrem und I.V. Torgov¹¹⁾ durch Michael-Addition von 2-Methyl-cyclohexen-(2)-on-(1) an α -Tetralon gewonnen.



In der folgenden Beschreibung geben wir in der Hauptsache nur abweichendes Verhalten in Darstellung und Eigenschaften der betreffenden Substanzen im Vergleich zu den aufgeführten nächst niedrigen Ringhomologen wieder. Allgemein kann gesagt werden, daß in dieser Reihe gegenüber den Fünfringhomologen eine gesteigerte Kristallisationsfähigkeit festzustellen ist. In erster Linie wird dies der erhöhten Symmetrie der jeweiligen Sechsringverbindungen zuzuschreiben sein.

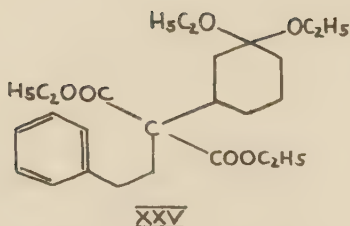
Darstellung des β -Phenäthyl-[cyclohexanon-(1)-yl-(3)]-malonsäure-diäthylesters (XXIV) durch Michael-Addition von β -Phenäthyl-malonsäure-diäthylester an Cyclohexen-(2)-on-(1)³⁶⁾



Die Verbindung XXIV fällt in jedem Falle, auch bei Verwendung nicht besonders reiner Ausgangsmaterialien, schon im Reaktionsgefäß als feste, kristalline Substanz an.

36) F.C. Withmore u. G.W. Pedlow jr., J. Amer. chem. Soc. 63, 758 (1941)

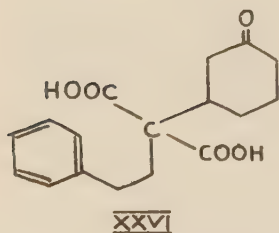
Diäthylketal von XXIV (XXV)



Die Verbindung bildet sich sehr leicht schon bei Raumtemperatur. Es tritt kaum die sonst übliche Rotfärbung des Reaktionsmediums ein. Infolge ihrer geringen Stabilität und außerordentlich großen Löslichkeit in den gewöhnlichen organischen Solventien ist sie sehr schwer zu reinigen. Zwar erstarrt sie nach der Destillation in kurzer Zeit; aber

der Reinigungseffekt durch Umkristallisieren aus ganz wenig Petroläther ist ein äußerst geringer.

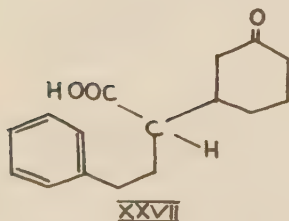
Darstellung der β -Phenäthyl-[cyclohexanon-(1)-yl-(3)]-essigsäure (XXVII) durch Verseifung des Diäthylketals XXV



Die Verseifung geht über die nicht in reinem Zustand gefaßte β -Phenäthyl-[cyclohexanon-(1)-yl-(3)]-malonsäure (XXVI).

Sie ergibt nach Decarboxylierung und anschließender Vakuumdestillation die β -Phenäthyl-[cyclohexanon-(1)-yl-(3)]-essigsäure (XXVII).

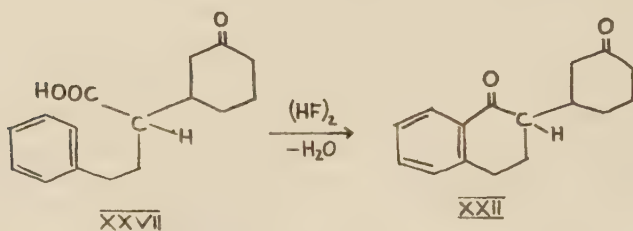
Das Ketal XXV verseift schwerer, als das mit dem entsprechenden Fünfring bei gleicher Alkalikonzentration, Reaktionstemperatur und Einwirkungszeit. Bei der Destillation wurde ein beträchtlicher Vorlauf erhalten. Nach dessen nochmaliger Verseifung, konnte daraus eine erhebliche Menge der Säure XXVII gewonnen werden. Folglich wird



es sich bei diesem Vorlauf um β -Phenäthyl-[cyclohexanon-(1)-yl-(3)]-essigsäure-äthylester gehandelt haben, der durch Halb-

verseifung des Ketals XXV, mit anschließender Decarboxylierung der freien Carboxylgruppe, entstanden ist. Darauf wies auch eine Analyse dieser Fraktion hin. Die eng aneinanderliegenden Siedebereiche und die hohe Siedetemperatur erschwerten eine Reindarstellung dieses an sich unerwünschten Esters. Mit einer methanolischen, schwefelsauren 2,4-Dinitro-phenylhydrazin-Lösung fällt sofort ein dottergelber, kristalliner Niederschlag aus einer Lösung der Säure XXVII in Methanol. Offenbar wurde die Säure nicht vorher verestert, im Gegensatz zur beschriebenen [3-Methyl-cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-essigsäure (X) und [Cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-essigsäure (XII). In den letzten beiden Fällen kristallisierten die ersten Spuren der 2,4-Dinitro-phenylhydrazone erst nach mehreren Stunden aus. Auf solch verschiedenes Verhalten von Ketosäuren gegenüber 2,4-Dinitro-phenylhydrazin wies schon G. Wolfrum³⁷⁾ hin. Des weiteren löst sich das 2,4-Dinitro-phenylhydrazon der Säure XXVII in Sodalösung, das der Ester von X und XII natürlich nicht. Ob in alkoholischer Lösung das 2,4-Dinitro-phenylhydrazon der freien Säure oder das des entsprechenden Esters gebildet wird, hängt sicher mit der Löslichkeit der 2,4-Dinitro-phenylhydrazone zusammen. Jedenfalls reagiert zuerst und sehr schnell die Keto-Gruppe der Säure mit dem Reagenz. Das erkennt man durch die meist starke Verfärbung nach dem Zusammengießen der Lösungen der beiden Komponenten. Ist nun das 2,4-Dinitro-phenylhydrazon der freien Säure im alkoholischen Medium schwer löslich, so kristallisiert es ohne Veresterung aus und verestert dann auch bei längerem Stehenlassen - heterogene Phasen - nicht mehr. Beim Umkristallisieren aus heißem Alkohol oder Alkohol/Pyridin tritt keine Veresterung mehr ein. Hier fehlt ja der Katalysator und die Verweilzeit der Verbindung in der homogenen alkoholischen Phase ist sehr kurz. Das 2,4-Dinitro-phenylhydrazon von XXVII ist eine tiefgelbe, wohlkristallisierte Substanz vom Schmp. 155-157°.

Cyclisierung von XXVII zum 2-[Cyclohexanon-(1)-yl-(3)]-
tetralon-(1) (XXII)



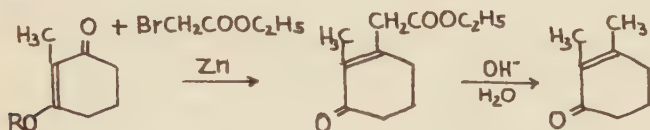
Mit wasserfreier Flußsäure erhält man die erwartete Verbindung XXII als farblose, geruchlose und kristalline Masse. Gibt man XXII in alkoholischer Lösung zu einer Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin, so bekommt man zunächst eine ölige Fällung, die im Laufe der Zeit zu einer gummiartigen, gelben Masse erstarrt, die nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

Eine weitere Möglichkeit, Verbindungen vom Typ des 2-[Cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-tetralons-(1) (VI) zu erhalten, insbesondere solche, die in 2-Stellung des Fünfrings die spätere anguläre Methylgruppe tragen, bietet die Umsetzung von α -Brom- γ -phenyl-buttersäure-äthylester³⁸⁾ mit Zink und einem Enoläther eines cyclischen 1,3-Diketons mit 2-ständiger Methylgruppe nach Reformatzki. Dabei bleibt unser Aufbauprinzip gewahrt: Vorgabe der Ringe A und D mit entsprechenden funktionellen Gruppen und Schließung des Ringes B. R. Grewe, E. Nolte und R.-H. Rotzoll³⁹⁾ stellten durch Reaktion von Bromessigsäure-äthylester, Zink und dem Äthyl-enoläther des Cyclohexan-dions-(1,3) den [Cyclohexen-(2)-on-(1)-yl-(3)]-essigsäure-äthylester dar. Diese Autoren weisen auf erhebliche präparative Schwierigkeiten bei dieser Reaktion hin.

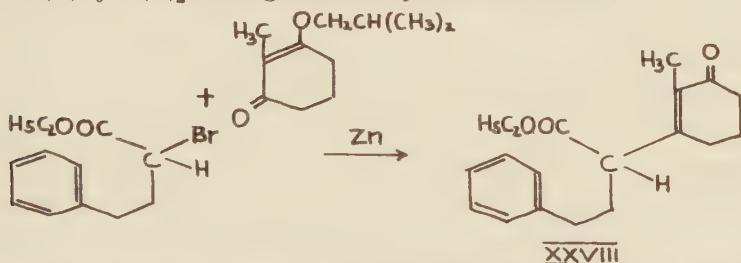
38) J. v. Braun, Ber. dtsh. chem. Ges. 56, 2181 (1923)

39) Chem. Ber. 89, 601 (1956)

In ähnlicher Weise gelangten J.J. Panouse und Ch. Sannig⁴⁰⁾ zum [2-Methyl-cyclohexen-(2)-on-(1)-yl-(3)]-essigsäure-äthylester, der die Eigenschaft besitzt, bei der alkalischen Verseifung, zum 2,3-Dimethyl-cyclohexen-(2)-on-(1) zu decarboxylieren. Die Ausbeuten bei der Reformatzki-Synthese waren gering.



Wir ließen α -Brom- γ -phenyl-buttersäure-äthylester auf Zink und den Isobutyl-enoläther des 2-Methyl-cyclohexan-dions-(1,3)⁴¹⁾ einwirken und erhielten den β -Phenäthyl-[2-methyl-cyclohexen-(2)-on-(1)-yl-(3)]-essigsäure-äthylester (XXVIII).



Sodann wollten wir die C=C-Bindung des Esters XXVIII hydrieren, um die sicher zu erwartende Decarboxylierung (vergleiche Fußnote 40) zu verhindern und schließlich die freie Säure zum 2-[2-Methyl-cyclohexanon-(1)-yl-(3)]-tetralon-(1) (XXIII) zu cyclisieren. Allein die schlechte Ausbeute an XXVIII ließ uns von weiteren Versuchen in dieser Richtung Abstand nehmen. Außerdem gestaltete sich die Reinigung von XXVIII, die nur durch Fraktionierung im Hochvakuum bei verhältnismäßig hoher Temperatur geschehen kann, sehr schwierig.

40) Bull. Soc. chim. France, Mém., 1956, 1272

41) A. Eschermoser, J. Schreiber u. A. Julia, Helv. chim. Acta 36, 482 (1933)

Das Ziel der vorstehend beschriebenen Versuche war, mit den vorgebildeten Ringen A und D, wobei letzterer noch eine Keto-
gruppe (siehe XXVIII) oder eine Doppelbindung in Konjugation
zu einer C=O-Bindung (siehe XV) zur Angliederung an den zu-
nächst noch offenen Ring B trägt und also die C 17-Ketogruppe
bereits aufweist, ein dem Oestron ähnliches Steroidsystem auf-
zubauen. Cyclisierung zum Ring B und anschließende Angliederung
des wenigleich "geöffneten" Ringes C durch eine Ketogruppe am
Ring B führten schließlich zur Endstufe XXI unserer Synthese.

Nebenbei sei bemerkt, daß der "geöffnete" Ring C keineswegs eine
Minderung der physiologischen Wirksamkeit der betreffenden Ver-
bindung bedeuten muß. Man vermutet von den Digitalisglykosiden,
deren Aglykone auch Steroidverbindungen sind und somit auch von
den Sexualhormonen: Die Wirksamkeit ist nicht zuletzt auf eine
bestimmte flächenhafte Beschaffenheit des Moleküls zurückzu-
führen. In den Zellen der entsprechenden Organe erfolgt sicher
zuerst eine Adsorption, die eben durch die flächige Struktur er-
möglichst wird. Die größenmäßige Ausdehnung dürfte dabei auch für
den Ort der Adsorption mitbestimmend sein. Durch einen "geöffneten"
Ring C werden diese Verhältnisse kaum beeinträchtigt. In diesem
Zusammenhang sind die noch viel weitgehender abweichenden Stil-
ben-Abkömmlinge erwähnenswert. Zum Teil übertreffen diese so-
gar die oestrogene Wirksamkeit des Oestrons, wie z.B. im Falle
des Stilboestrols, um ein Mehrfaches.

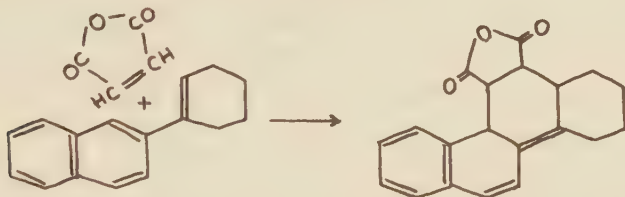
Im folgenden beschäftigte uns die Lösung eines dem oben be-
schriebenen sehr ähnlichen Problems. Es handelt sich hier
ebenfalls um den Einfluß der vorgebildeten C 17-Ketogruppe
auf die nachfolgenden Reaktionen, die zum endgültigen Auf-
bau des Steroids führen sollen:

Schon im Jahre 1938 führten W.E. Bachmann und M.C. Klotzel⁴²⁾
folgende Diensynthese aus:



42) J. Amer. chem. Soc. 2204 (1938)

Durch Verwendung des 2-[Cyclohexen-(1)-yl-(1)]-naphthalins an Stelle des 2-[Cyclopenten-(1)-yl-(1)]-naphthalins als Dienkomponente gelangten F. Bergmann und E. Bergmann⁴³⁾ zu einem Derivat des Octahydro-chrysens.

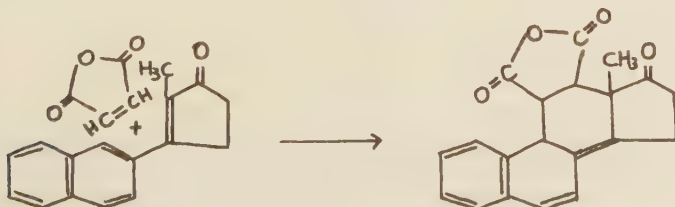


Diese Arbeiten hatten vor allem das Ziel, 1,2-Cyclopenteno-phenanthren bzw. Chrysen zu synthetisieren. Die als Zwischenstufen auftretenden Dicarbonsäuren bzw. Dicarbonsäureanhydride wurden z.T. nur als Rohprodukte gefaßt und konnten wohl auch wegen ihrer Schwerlöslichkeit und amorphen Struktur nicht gereinigt werden.

Weiterhin ist bekannt, daß sich z.B. das 2-Methyl-cyclopenten-(2)-on-(1) mit 2,3-Dimethyl-butadien zu einem bicyclischen Keton umsetzen läßt⁴⁴⁾.



Wir versuchten nun über das 2-[2-Methyl-cyclopenten-(2)-on-(1)-yl-(3)]-naphthalin (XXIX) zu teilweise hydrierten Derivaten des 1,2-Cyclopenteno-phenanthrens zu kommen, die aber nun in C 17-Stellung eine Ketogruppe besitzen.

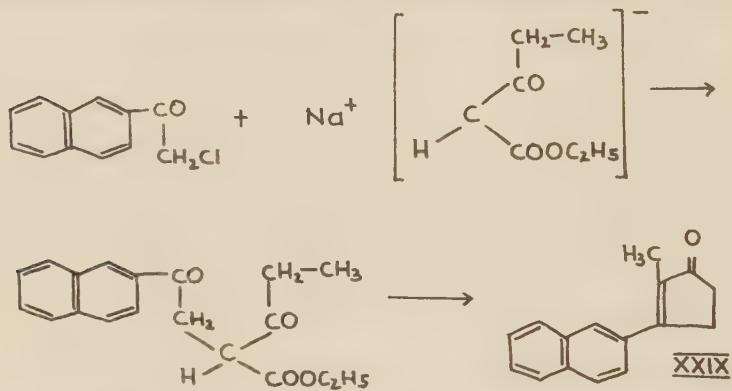


43) J. Amer. chem. Soc. 62, 1699 (1940)

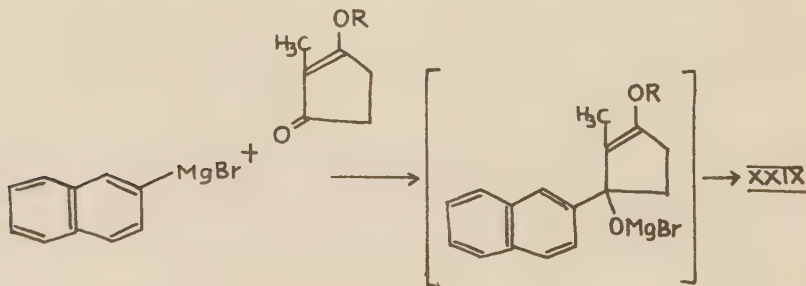
44) W. Bockemüller, Angew. Chem. 51, 188 (1938)

Unser altes Aufbauprinzip wird dabei etwas modifiziert. Die Ringe A und D und hier zusätzlich der geschlossene Ring B sind vorgegeben, der Ring C wird angegliedert.

Das Keton XXIX wurde zum ersten Mal von H. Weidlich und H. Daniels⁴⁵⁾ aus Propionyl-essigsäure-äthylester bzw. dessen Natriumsalz und Chlormethyl- β -naphthyl-keton dargestellt.



Wir erhielten XXIX durch Grignardsynthese aus β -Naphthyl-magnesiumbromid und 1-Alkoxy-2-methyl-cyclopenten-(1)-on-(3).



Nicht nur im Hinblick auf die eben erwähnte Darstellung von XXIX, sondern auch im Zusammenhang mit unserer im vorigen Abschnitt erwähnten Reformatzki-Synthese, galt unser Interesse dem 2-Methyl-cyclopentan-dion-(1,3) (XXX). Es gibt bis heute

45) Ber. dtsch. chem. Ges. 72, 1594 (1939)

trotz der relativ einfach erscheinenden Synthese von XXX nach J.J. Panouse und Ch. Sannié⁴⁶⁾, keine ergiebige und billige Methode dieses begehrte 1,3-Diketon darzustellen.

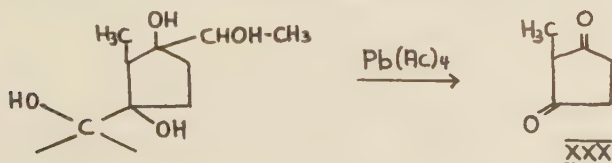
Wir wandten uns daher zunächst einmal der Aufgabe zu XXX auf eine möglichst einfache und wenig kostspielige Art zu gewinnen.

Vorerst einiges Allgemeine über dieses, vor allem in der Steroidchemie immer mehr an Bedeutung zunehmende Diketon.

XXX und sein nächst höheres Ringhomologe, das 2-Methyl-cyclohexan-dion-(1,3) (XXXI) erweisen sich aus dreierlei Gründen als besonders geeignet für den Aufbau von Steroiden bzw. D-Homosteroiden.

1. Besitzen die beiden Verbindungen zwei gleichwertige Carbonylfunktionen, wobei z.B. die eine zur Angliederung des Ringes D an das übrige Ringsystem dienen und die andere als C 17-Ketogruppe bestehen bleiben kann, wenn nicht eine Seitenkette am Kohlenstoffatom 17 angefügt werden soll.
2. Wird die mittelständige Methylgruppe nach Angliederung des Ringes C und der Ringe A/B zur angulären Methylgruppe am C-Atom 13 des Steroidgerüsts.
3. An beiden Verbindungen sind keine störenden Isomerien zu erwarten.

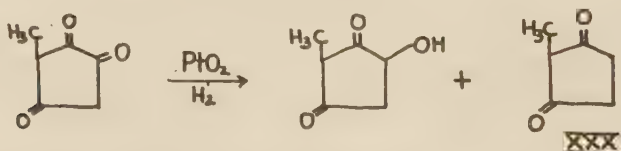
XXX wurde erstmals von J.W. Cornforth und J.C. Earl⁴⁷⁾ als Abbauprodukt des Sapogenins Sarcostin isoliert. Das Sarcostin erhielten sie durch Hydrolyse des Saponins von *Sarcostemma australe*. Dihydro-sarcostin lieferte beim oxydativen Abbau mit Bleitetraacetat das Diketon.



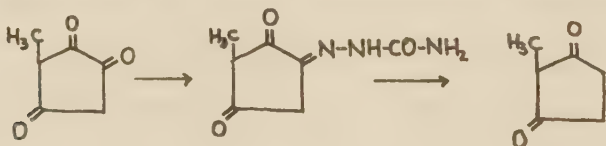
46) Bull. Soc. chim. France, Mém., 1955, 1036

47) J. chem. Soc. [London] 1940, 1443

Die erste Synthese von **XXX** gelang M. Orchin und W.L. Butz⁴⁸⁾, indem sie das aus Oxalsäure-diäthylester und Äthyl-methylketon zugängliche 2-Methyl-cyclopentan-trion-(1,3,4)⁴⁹⁾ partiell katalytisch hydrierten. Allerdings fällt hierbei das 2-Methyl-cyclopentan-dion-(1,3)-ol-(4) als Hauptprodukt an.



Erst im Jahre 1955 erhielten J.J. Panouse und Ch. Sannig⁴⁶⁾ - in Anlehnung an die Arbeit von M. Orchin und W.L. Butz - **XXX** aus dem oben erwähnten 2-Methyl-cyclopentan-trion-(1,3,4) in guter Ausbeute, die Endstufen betreffend. Sie unterwarfen das Trion einer partiellen Reduktion nach Huang-Minlon.



Schließlich ist noch eine Mitteilung aus dem Forschungslaboratorium der CIBA-AG, Basel von P. Wieland und K. Miescher⁵⁰⁾ erwähnenswert. Diese Autoren wandten **XXX** und **XXXI** als Komponenten bei Synthesen von Steroid-Zwischenprodukten unter physiologischen Bedingungen an, verschwiegen aber die Herkunft der beiden Verbindungen.

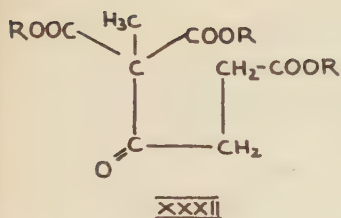
Grundgedanken eines neuen Weges zum 2-Methyl-cyclopentandion-(1,3) (**XXX**)

Es liegt nahe die Verbindung durch intramolekulare Claisen'sche Esterkondensation oder durch Dieckmann'sche Esterkondensation darzustellen. In beiden Fällen muß eine der zwei Keto-

48) J. Amer. chem. Soc. 65, 2296 (1943)

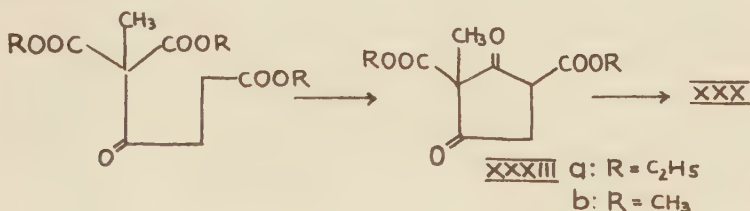
49) O. Diels, S. Sielisch u. E. Müller, Ber. dtsch. chem. Ges. 39, 1228 (1906)

50) Helv. chim. Acta 33, 2215 (1950)



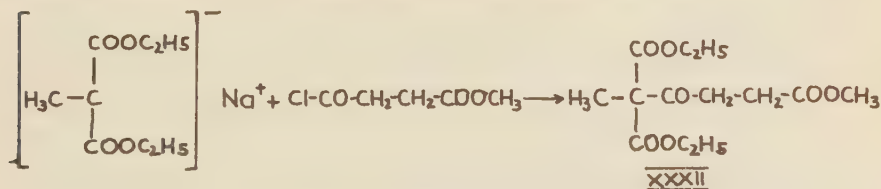
gruppen vorgegeben sein, also ein geeigneter γ -Ketoester Verwendung finden. Wir dachten dabei an den γ -Keto- δ -dicarbalkoxy-capronsäure-ester (XXXII), zumal wir uns auch interessierten, ob sich Alkyl-acyl-malonester zu einer Dieckmann'schen Esterkondensation heranziehen lassen.

Vom 2,4-Dicarbonsäure-ester des 2-Methyl-cyclopentan-dions-(1,3) (XXXIII) aus, müßte schließlich durch Ketonspaltung XXX selbst zugänglich sein.



Darstellung des γ -Keto- δ -dicarbalkoxy-capronsäure-methylesters (XXXII) durch Malonestersynthese

Bernsteinsäure-methylester-chlorid⁵¹⁾ setzt sich in zufriedenstellender Ausbeute mit dem Natriumsalz des Methyl-malonsäure-diäthylesters⁵²⁾ in Benzol bei 0° wie erwartet um.



Wir gaben dem Bernsteinsäure-methylester-chlorid den Vorzug vor dem Bernsteinsäure-äthylester-chlorid, da der Bernsteinsäure-methylhalbester⁵¹⁾ als feste, gut kristallisierende Substanz einfacher und reiner zu erhalten ist, im Vergleich zum flüssigen, sich schon bei der Destillation teilweise zersetzenden Äthyl-halbester⁵³⁾.

51) J. Gason, Org. Synth. 25, 19 (1945)

52) F.B. Cox u. S.M. Mc Elvain, Org. Synth. Coll. Vol. II 272(1937)

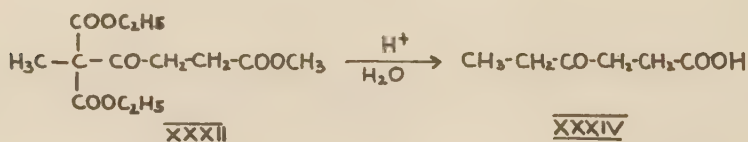
53) W. v. Miller u. H. Hofer, Ber. dtsch. chem. Ges. 28, 2431(1895)

Die obige Umsetzung bestätigt wiederum die Tatsache, daß das ideale Reaktionsmedium für Reaktionen mit Säurechloriden Benzol ist. Die Reaktion wurde zuerst in Äther vorgenommen (vergleiche⁵⁴⁾), dann in Benzol. Letzteres führte zu einer erheblichen Steigerung der Ausbeute. Ein Einfluß erhöhter Temperatur ist nicht zu beobachten, da sich das Säurechlorid praktisch vollkommen bei 0° bzw. Raumtemperatur umsetzt.

Die Ketofunktion von XXXII kann mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin nicht nachgewiesen werden. Auch nach tagelangem Stehenlassen und Erwärmen des Reaktionsgemisches bildet sich kein 2,4-Dinitro-phenylhydrazon. Sicherlich handelt es sich hier um eine sterische Hinderung durch die zwei in Nachbarstellung zur Ketogruppe befindlichen Carbäthoxygruppen, welche die Ketogruppe gegenüber dem großen 2,4-Dinitro-phenylhydrazin-Molekül abschirmen.

Strukturbeweis von XXXII durch Verseifung und Decarboxylierung zur γ -Keto-capronsäure (XXXIV)

Beim Erhitzen von XXXII mit 10%iger Salzsäure in Eisessig tritt Ketonspaltung unter gleichzeitiger Verseifung der endständigen Carbomethoxygruppe ein.



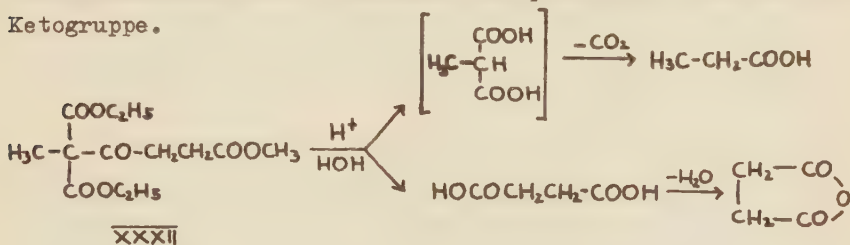
Die farblosen Blättchen der erhaltenen γ -Keto-capronsäure, auch Homolävlinsäure⁵⁵⁾ genannt, zeigten einen Schmp. von 37-38°.

54) J.C. Bardhan, J. chem. Soc. [London] 1936, 1848

55) M. Maire, Bull. Soc. chim. France, Mém. [4] , 3, 285 (1908)

Saure Spaltung von XXXII

Verwendet man zur Verseifung 30%ige Schwefelsäure, so bekommt man nicht XXXIV, sondern Bernsteinsäureanhydrid und Propionsäure. Die Propionsäure kann nur das Decarboxylierungsprodukt der Methyl-malonsäure sein und das Bernsteinsäureanhydrid nur aus Bernsteinsäure stammen. Das Alkyl-acyl-malonester-Molekül erleidet demnach unter dem Einfluß erhöhter Säurekonzentration eine hydrolytische Spaltung an seiner, schon dem Augenschein nach schwächsten Stelle zwischen dem quartären C-Atom und der Ketogruppe.



Diese Art des Zerfalls finden wir später auch bei der Einwirkung von Alkalien; sie ist für die Verbindung XXXII charakteristisch. Zugleich ist diese Spaltung ein weiterer Strukturbeweis.

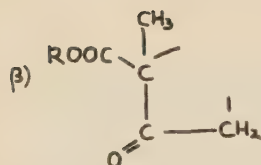
Dieckmann'sche Esterkondensation von XXXII

a) Kondensation mit metallischem Natrium in absol. Benzol.

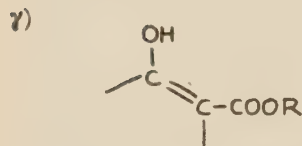
Die Reaktion, die unter den üblichen Bedingungen einer Dieckmann-Kondensation ausgeführt wurde, verlief nur zum kleinen Teil in der gewünschten Richtung. Hauptreaktion war eine Spaltung des Esters XXXII.

Der in einer Ausbeute von 10% isolierte feste Körper, in Form farbloser, perlmutterartig schimmernder Blättchen, zeigte die Reaktionen des erwarteten 2-Methyl-2-carbäthoxy-4-carbomethoxy-cyclopentandions-(1,3):

α) Rotviolette Eisenchloridreaktion wie das zugrundeliegende freie Diketon XXX. Vergleiche Fußnote 48.



Bildung eines orange-roten 2,4-Dinitrophenylhydrazons infolge nebenstehender Gruppierung.



Relativ stark saures Verhalten wegen der skizzierten Anordnung. Die Substanz löst sich in Soda-lösung mit gelber Farbe und läßt sich mit Säure wieder ausfällen.

Der Körper schmolz bei 119-120°, begann aber schon 3-4° vorher zu sintern. Die Analysen zeigten einen um rund 1% zu hohen Kohlenstoffwert.

b) Kondensation mit Natriummethylat in absol. Benzol.

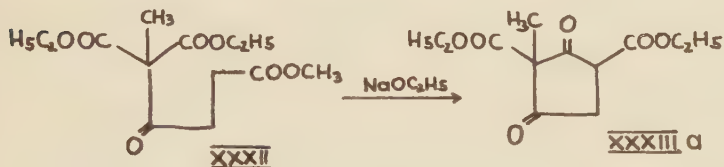
Die nach dieser Methode in Ausbeuten bis zu 25% erhaltene Substanz glich ihrem äußeren Habitus nach, als auch z.B. ihrer Löslichkeit in Äthanol u.a., vollkommen der nach der Weise a) gewonnenen. Sie zeigte auch in gleicher Weise die drei erwähnten Reaktionen. Der Schmelzpunkt jedoch - auf dem Kofler-Tisch deutlich sichtbar - war nicht einheitlich. Ein Teil der Verbindung schmolz um 120°, ein anderer Teil um 140°. Die Analysen wiesen nun einen um rund 1% zu tiefen C-Wert auf.

Durch Vergleich der C-Werte von a) und b) ergab sich die Erklärung für die Abweichungen vom theoretisch erwarteten Wert. Durch die Verwendung eines gemischten Esters konnte infolge Umesterung keine einheitliche Verbindung erhalten werden. Der erwartete Äthyl-methyl-ester wurde im Falle a) auf Grund des bei der Kondensation freiwerdenden Äthylalkohols teilweise zum Di-äthylester, im Falle b) durch Anwesenheit des in Bezug auf den tatsächlichen Dieckmann-Umsatz überschüssigen Methylats teilweise zum Dimethylester umgeestert.

Darstellung des 2-Methyl-2,4-dicarbäthoxy-cyclopentan-dions-(1,3) (XXXIIIa) und des 2-Methyl-2,4-dicarbomethoxy-cyclopentan-dions-(1,3) (XXXIIIb)

Überraschender Weise führt die Kondensation mit Natriumäthylat ohne Lösungsmittel zu einem einheitlichen Produkt. Aussehen und

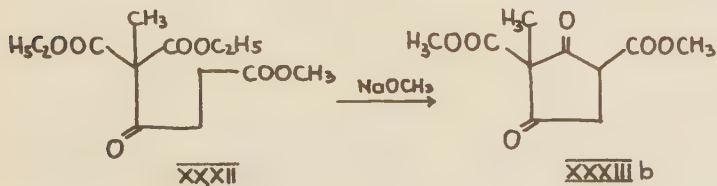
Reaktionen waren wie in den Fällen a) und b). Der Schmelzpunkt war scharf und lag bei 119,5-120,5°. Der C-Wert stimmte mit dem des 2-Methyl-2,4-dicarbäthoxy-cyclopentan-dions-(1,3) (XXXIIIa) überein. Die maximale Ausbeute betrug jedoch nur 12%. Durch Verwendung einer der Verbindung XXXII äquimolekularen Menge Äthylat, bei direkter Einwirkung ohne Lösungsmittel, war demnach quantitative Umesterung eingetreten.



Die wesentlich geringere Konzentration des Esters XXXII bzw. des ringgeschlossenen Körpers XXXIII durch das Arbeiten in Benzol im Falle b) ließ dort die Umesterung, die ja eine typische Gleichgewichtsreaktion, also konzentrationsabhängig ist, nicht quantitativ, sondern nur zu etwa 50% verlaufen.

Diese Annahme einer quantitativen Umesterung beim Arbeiten ohne Lösungsmittel bedurfte noch eines letzten Beweises. Mit Natriummethylat ohne Lösungsmittel mußte XXXII in das 2-Methyl-2,4-dicarbomethoxy-cyclopentan-dion-(1,3) (XXXIIIb) übergehen.

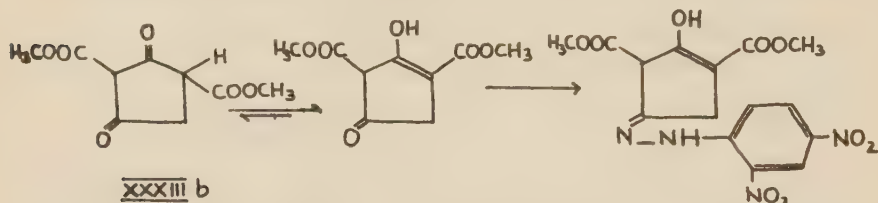
In Bestätigung unserer Voraussage wurde XXXIIIb auch tatsächlich erhalten. Es bildet glänzende, farblose Blättchen vom Schmp. 152-153° und gibt die oben geschilderten Reaktionen. Die Ausbeute betrug 9% der Theorie.



Die beiden letzten Fälle lassen erkennen, daß man auch für präparative Zwecke, quantitative Umesterungen nicht nur bei Anwesenheit eines großen Überschusses an Alkohol neben einer

kleinen Menge Alkoholats als Katalysator erhält, sondern auch umgekehrt mit überschüssigem Alkoholat und kleinen Mengen Alkohol.

Der Strukturbeweis für die Verbindungen XXXIIa und b ist durch die Synthese gegeben. Gestützt wird er durch die oben angeführten Reaktionen und weiterhin durch die Darstellung des zu erwartenden Mono-2,4-dinitro-phenylhydrazons, z.B. von XXXIIb: Orangegelbe Kristalle vom Schmp. 178-179°.



Außer den bereits erwähnten Kondensationsmitteln (metallisches Natrium, Natriumäthylat und Natriummethylat) wurden auch Kalium, Kaliummethylat, Natriumamid, Natriumhydrid⁵⁶⁾ und Triphenylmethan-natrium⁵⁷⁾ überprüft. Jedoch begünstigen letztere, als stärker basische Agenzien, die Spaltung noch mehr. Kalium, Kaliummethylat, Natriumamid und Natriumhydrid zersetzen die Verbindung XXXII schon bei Zimmertemperatur unter starker Wärmeentwicklung quantitativ. Triphenylmethan-natrium liefert geringe Ausbeuten an 2-Methyl-2,4-dicarboxy-cyclopentan-dion-(1,3).

Spaltung von XXXII durch Alkoholat im wasserfreien Medium

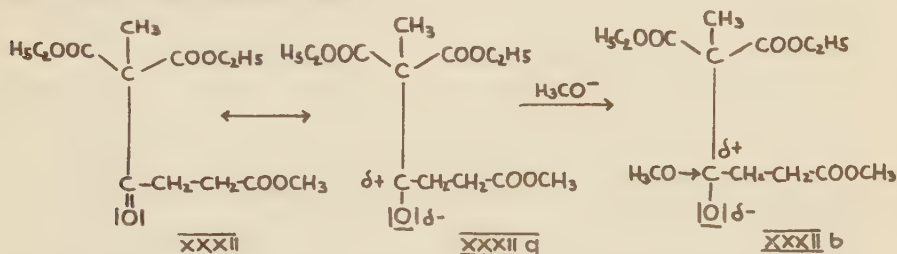
Wie schon erwähnt, tritt bei der Dieckmann schen Esterkondensation von XXXII als Konkurrenzreaktion eine Spaltung ein, wie die Siedebereiche der Aufarbeitungsprodukte bei der Destillation zeigen. Nach der Unlöslichkeit in Wasser und dem Geruch zu schließen, handelt es sich um Ester. Sie konnten über die freien Säuren bzw. deren Amide identifiziert werden, als Methyl-malonsäure-ester und Bernsteinsäure-ester. Das Molekül bricht also, wie bei der Behandlung im stark sauren Me-

56) F.W. Swamer u. Ch.R. Hauser, J. Amer. chem. Soc. 68, 2647(1946)

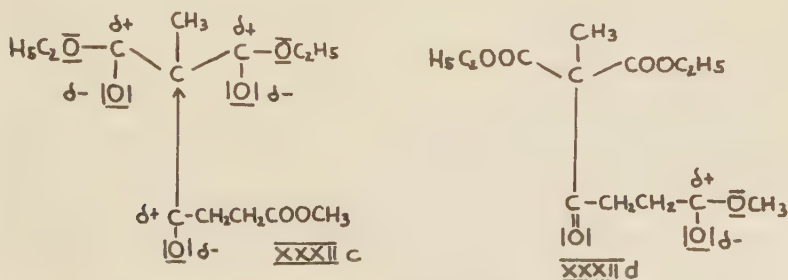
57) W. Schlenk u. R. Ochs, Ber. dtsch. chem. Ges. 49, 608 (1916)

dium, zwischen der Ketogruppe und der Dicarboxy-Gruppierung auseinander. Den Grund hierfür kann man durch eine einfache elektronentheoretische Betrachtung angeben.

Das Sauerstoff-Schlüsselatom der Ketogruppe erzeugt die mesomere Grenzform XXXIIa. Dann lagert sich das Methylatanion ein und bildet das Addukt XXXIIb.

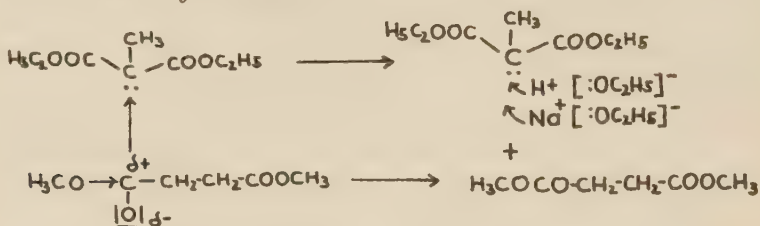


Die Bildung der Form XXXIIb wird aber erst verständlich - vor allem dem Umfange nach, wie es die weitgehende Spaltung von XXXII verlangt, - wenn man den Elektronensog der beiden Carbonylfunktionen der Malonestergruppierung berücksichtigt. Das sei angedeutet durch die Formel XXXIIc. Bis hierher haben wir es also mit einem ähnlichen Phänomen, wie bei unserem disubstituierten Malonester XV zu tun. Die mesomere Grenzform XXXIIId, welche die Voraussetzung für die Dieckmann'sche Esterkondensation ist tritt durch den eben beschriebenen Effekt weitaus in den Hintergrund. Praktisch bedeutet dies also geringe Ausbeuten an Cyclisierungsprodukt XXXIII.



Schließlich erfolgt Rückbildung der Doppelbindung an der Ketogruppe, bei gleichzeitiger Abspaltung von Bernsteinsäure-dimethylester. Das Elektronenpaar, welches das C-Atom der Ketogruppe und das quartäre O-Atom verband, bleibt demnach an letzterem haften. Daher wird das Methyl-malonat einem

Alkoholmolekül das H^+ -Ion entreißen und ein neues Alkoholat-anion erzeugen. Die Spaltung läuft also auf eine alkalikatalysierte Alkoholyse hinaus.



Da jedoch der bei der geringen Cyclisierung sich abspaltende Alkohol - wir arbeiten ja im absol. benzolischen Milieu - nicht ausreichen würde, um die 80-90%ige Spaltung des Ausgangsproduktes zu erklären, im Sinne einer reinen Alkoholyse, ist anzunehmen, daß das Methyl-malonation auch aus Natriumalkoholat teilweise Natriumion herausholt, um damit das Natriumsalz des Methyl-malonesters zurückzubilden. Bei der Aufarbeitung entsteht dann auch daraus der freie Ester.

Auf ähnliche Weise dürfte auch die Zersetzung von einfachen Acylmalonestern durch nichtwässerige Alkalien verlaufen, auf die schon M. Conrad, A. Bischoff und M. Guthzeit⁵⁸⁾ hinwiesen.

Wenn wir hier noch einen Vergleich mit dem Verhalten des Ketomalonesters XV anschließen, so ist der wesentliche Unterschied die weitgehende Spaltung des Esters XXXII bereits im wasserfreien Medium, wogegen bei XV intermolekulare Kondensation eintritt. Gemäß der Struktur von XXXII ist die geringe Kondensation im wasserfreien Milieu intramolekular und liefert die definierten Körper XXXIIa und b. Die Kondensationsprodukte von XV sind undefiniert. Die hauptsächliche Spaltung des Esters XXXII, selbst im wasserfreien Medium, wird verständlich durch die Häufung dreier Ketofunktionen in unmittelbarer Nachbarschaft um ein quartäres C-Atom.

58) Liebigs Ann. Chem. 214, 31 (1882)

Versuch zur Ketonspaltung von XXXIIIb

Beim Erhitzen von XXXIIIb mit 10%iger Schwefelsäure unter Stickstoff geht der Ester zwar unter Kohlendioxydentwicklung in Lösung; aber das erwartete 2-Methyl-cyclopentandion-(1,3) (XXX) entsteht nicht.

Aus der wässerigen Lösung scheidet sich ein kristalliner, gelbgrüner Körper ab, der ein dunkelrotes 2,4-Dinitrophenylhydrazon liefert und eine von blau nach grün und braun sich verändernde Eisenchloridreaktion gibt. Seinem Schmelzpunkt von 300° nach, handelt es sich wahrscheinlich um eine mehrkernige, höher kondensierte Verbindung, die vielleicht dadurch entstehen mag, daß die α -aktivierte Methylen-Gruppe des einen Moleküls nach Art einer sauren Aldolkondensation mit der Ketogruppe eines anderen Moleküls usw. reagiert, ähnlich wie bei der Bildung des Dodekahydro-triphenylens aus Cyclohexanon⁵⁹⁾.

Das 2-Methyl-cyclopentandion-(1,3) (XXX) scheint seinem Grundkörper, dem Cyclopentandion-(1,3), in der Unbeständigkeit gegenüber Säuren nicht viel nachzustehen. P. Ruggli und K. Doebel⁶⁰⁾ konnten aus Cyclopentan-1,3-dion-2,5-dicarbonsäure-ester durch Ketonspaltung ebenfalls nicht das Cyclopentandion-(1,3) erhalten.

Versuche zur Darstellung des 2-Methyl-cyclohexandions-(1,3) (XXXI)

Es wurde schon zum ersten Male 1908 von E.E. Blaise und M. Maire⁶¹⁾ im Verlaufe ihrer Arbeiten über Chlor- und Vinylketone präparativ dargestellt. Die genannten Autoren cyclisierten δ -Keto-oenanthsäure-äthylester durch intramolekulare Claisen'sche Esterkondensation.

59) C. Mannich, Ber. dtsch. chem. Ges. 40, 153 (1907)

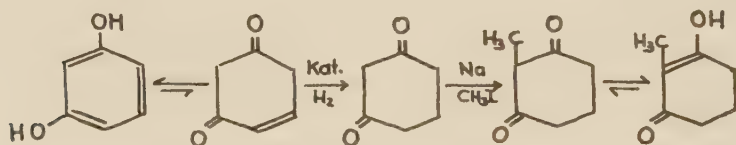
60) Helv. chim. Acta 29, 600 (1946)

61) Bull. Soc. chim. France, Mém. [4], 3, 425 (1908)

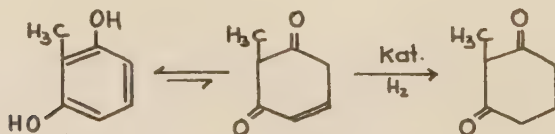


Nebenbei seien hier auch die hervorragenden Arbeiten von G. Merling⁶²⁾ und D. Vorländer⁶³⁾ über das Dihydro-resorcim und seine Derivate erwähnt.

Die bequemste Darstellung des 2-Methyl-cyclohexan-dions-(1,3) ist die Methylierung des Dihydro-resorcins⁶⁴⁾ nach H. Stetter⁶⁵⁾.



Auch R. Robinson⁶⁶⁾ befaßte sich mit dem 2-Methyl-dihydro-resorcim. Er gewann es durch partielle Hydrierung des 2-Methyl-resorcins, das als Nebenprodukt bei der Tieftemperaturverkokung anfällt⁶⁷⁾.



62) Liebigs Ann. Chem. 278, 20 (1894)

63) Liebigs Ann. Chem. 294, 253 (1897)

64) R.B. Thompson, Org. Synth. 27, 21 (1947)

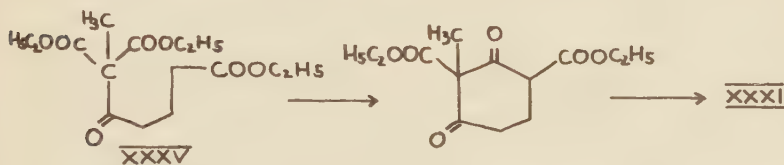
65) Chem. Ber. 85, 61 (1952)

66) Chem. Ing. Techn. 22, 405 (1950)

67) C. Buist, Coalite u. Chemical Products Ltd., England

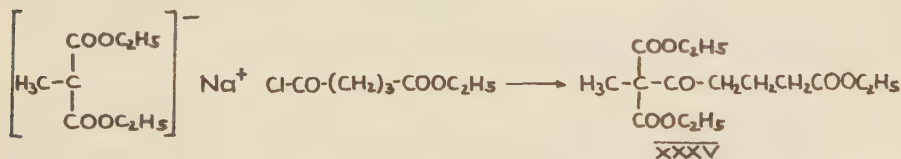
Überlegungen zu einer neuen Synthese von XXXI

In Analogie zur Darstellung des 2-Methyl-2,4-dicarbäthoxy-cyclopentan-dions-(1,3) (XXXIIIa) wollten wir nun den δ -Keto- ϵ -dicarbäthoxy-oenanthsäure-äthylester (XXXV) synthetisieren und diesen wiederum durch Dieckmann'sche Esterkondensation in das 2-Methyl-2,4-dicarbäthoxy-cyclohexan-dion-(1,3) überführen. Eine Selbstkondensation des 2-Methyl-dihydro-resorcins bei der Ketonspaltung seines Diesters war nicht zu befürchten, da diese Verbindung als wesentlich beständiger gegenüber Säure als ihr nächst niedriges Homologe gelten kann und außerdem die Ketonspaltung in der Dihydro-resorcin-Reihe schon mit Erfolg durchgeführt worden ist⁶⁸⁾.



Darstellung des δ -Keto- ϵ -dicarbäthoxy-oenanthsäure-äthylesters (XXXV)

Das Natriumsalz des Methyl-malonsäure-diäthylesters reagiert glatt mit Glutarsäure-äthylester-chlorid⁶⁹⁾ unter Bildung des gewünschten Esters XXXV.



Methodisch wäre dazu noch folgendes zu bemerken: Bei Malonester-synthesen ist es üblich das Natriumsalz des Malonesters in

68) D. Vorländer u. J. Erig, Liebigs Ann. Chem. 294, 302 (1897)

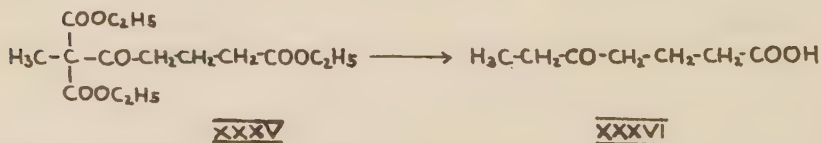
69) E. Bachmann, C. Stevenson u. S. Kushner, J. Amer. chem. Soc. 64, 977 (1942)

kompakter Form, als "Kuchen" zu erzeugen, um darauf die Halogenkomponente einwirken zu lassen. Was man an Lösungsmittel hierbei spart, verliert man an Zeit, denn das Salz des Malonesters schließt das noch nicht restlos umgesetzte metallische Natrium ein und es ist bei großen Ansätzen stundenlanges Kochen nötig, um diese Reste ebenfalls in das Salz überzuführen. Dazu bräunt sich das gebildete Natriummalonat bei längerer Erhitzungsdauer, d.h. es finden, wenn auch in geringem Umfange, Nebenreaktionen statt. In den vorliegenden Fällen wurde das Salz von Anfang an unter Rühren in einer erheblich größeren Lösungsmittelmenge als sonst gebräuchlich bereitet, wobei der Malonester auch nicht wie üblich in größeren Portionen zugegeben, sondern eingetropft wurde. Auf diese Weise nahm die Darstellung des Natriummalonats 1-2 Stunden in Anspruch; das ist $\frac{1}{3}$ der Zeit, die man beim konventionellen Verfahren aufwenden muß. Außerdem erfolgt die anschließende Umsetzung mit der Halogenkomponente glatter und ohne lokale Überhitzung, namentlich bei den heftig reagierenden Säurechloriden, da sich die Suspension des Natriumsalzes durchrühren läßt.

Ebenso wie der Ester XXXII gibt auch XXXV durch sterische Behinderung der Ketogruppe kein 2,4-Dinitro-phenylhydrazon.

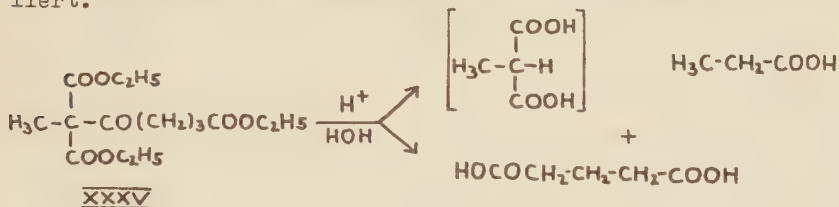
Strukturbeweis von XXXV durch Verseifung und Decarboxylierung
zur δ -Keto-oenanthsäure (XXXVI)

XXXV geht beim Verseifen mit 10%iger Salzsäure in Eisessig unter Kohlendioxydentwicklung in Lösung.



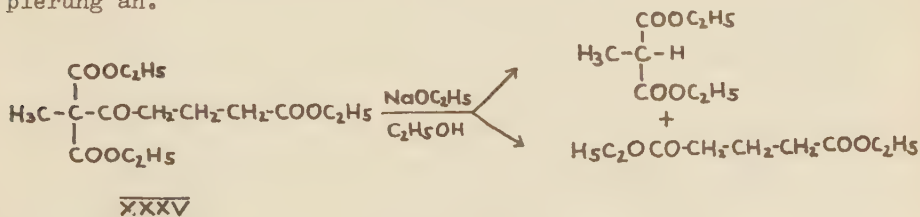
Nach Destillation des Rohprodukts erstarrt die Säure kristallin. Man erhält farblose, glänzende Blättchen, die nach ihrem Schmp. von 49,5-50,5° die erwartete δ -Keto-oenanthsäure

(γ -Propionyl-buttersäure⁷⁰⁾) (XXXVI) darstellt. Der Destillationsrückstand verfestigt sich alsbald zu einer farblosen, kristallinen Masse, die als Glutarsäure identifiziert werden konnte. Demnach findet, neben der erwarteten Reaktion, auch hydrolytische Spaltung von XXXV unter dem Einfluß der Mineralsäure statt. Die gebildete Propionsäure wurde hier nicht isoliert.



Verhalten des Esters XXXV unter den Bedingungen einer Dieckmann'schen Esterkondensation

Schon bei Zimmertemperatur reagieren metallisches Natrium, Natriumäthylat und Natriummethylat mit XXXV unter Gelbfärbung und starker Wärmeentwicklung. Die Identifizierung der entstandenen flüssigen Reaktionsprodukte, Methyl-malonsäure-ester und Glutarsäure-ester, zeigte die quantitative Spaltung des Esters zwischen Ketogruppe und Malonestergruppierung an.



Wurde die Temperatur auf 80-100° erhöht, so erhielten wir, nach Abziehen der flüssigen Reaktionsprodukte, wenige Flocken einer farblosen Substanz, die eine rotviolette Eisenchloridreaktion gab, ein orangerotes 2,4-Dinitro-phenylhydrazon bildete und sich in wässrigen Alkalien löste.

70) E.E. Blaise u. M. Maire, Bull. Soc. chim. France [4], 3

Nach den Erfahrungen bei der Darstellung des 2-Methyl-2,4-dicarbalkoxy-cyclopentan-dions-(1,3) (XXXIII) handelte es sicher um das erwartete 2-Methyl-2,4-dicarbäthoxy-cyclohexan-dion-(1,3). Die Ausbeute war jedoch so gering, daß die Verbindung nicht in reiner Form gefaßt werden konnte. Am besten erwies sich noch die Verwendung von Triphenylmethan-natrium als Kondensationsmittel in ätherischer Lösung bei Zimmertemperatur.

Die nahezu ausschließliche Reaktion der Verbindung XXXV mit nichtwässerigen Alkalien ist also die analoge Spaltung, wie sie bei der Verbindung XXXII ausführlich beschrieben wurde. Es dürfte sich auch um den gleichen Mechanismus wie dort handeln.

Da wir auf Grund der eben geschilderten Versuche nicht zu den gewünschten cyclischen 1,3-Diketonen gelangen konnten, mußten wir auf die in der Literatur beschriebenen besten Verfahren zur Gewinnung dieser Verbindungen zurückgreifen.

Das 2-Methyl-cyclopentan-dion-(1,3) stellten wir nach J.J. Panouse und Ch. Sannig⁴⁶⁾ dar; das Cyclohexan-dion-(1,3) nach dem durch R. Grewe, E. Nolte und R.-H. Rotzoll³⁹⁾ verbesserten Verfahren. Durch die Verwendung eines alkalischen Raney-Nickel-Katalysators wurde das Thompson'sche Verfahren⁶⁴⁾ durch die eben genannten Autoren erst zuverlässig und mit sehr guten Ausbeuten reproduzierbar gemacht. Die Methylierung des Dihydro-resorcins nahmen wir nach H. Stetter⁶⁵⁾ vor.

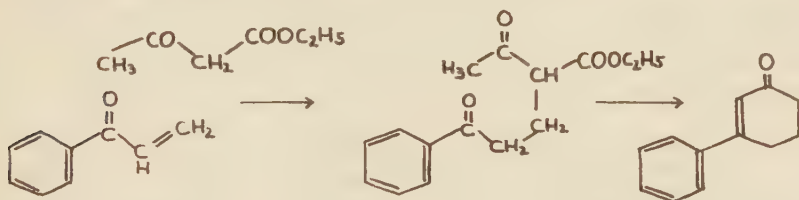
Um diese cyclischen 1,3-Diketone auch in hydrophoben organischen Solventien löslich zu machen, war es nötig Enoläther dieser Diketone herzustellen. Der Isobutyl-enoläther des 2-Methyl-cyclopentan-dions-(1,3) ist in ausgezeichneter Ausbeute nach einer Methode von J.J. Panouse und Ch. Sannig⁷¹⁾ zugänglich, der Isobutyl-enoläther des 2-Methyl-cyclohexan-dions-(1,3) wurde bereits erwähnt. Siehe Fußnote 41. Um nicht gleich das kostbarere 2-Methyl-cyclopentan-dion-(1,3)

71) Bull. Soc. chim. France, Mém. 1956, 1374

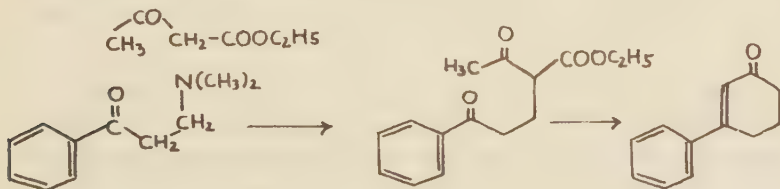
einzusetzen, versuchten wir zunächst 3-Aryl-Derivate des 2-Methyl-cyclohexen-(2)-on-(1) nach dem oben beschriebenen Schema durch Grignardreaktion darzustellen.

Zuvor sei jedoch auf einige interessante Arbeiten zur Gewinnung von 3-aryl-substituierten Cyclohexen-(2)-onen-(1) hingewiesen, die alle verhältnismäßig jüngeren Datums sind. Dies deutet schon darauf hin, daß 3-substituierte Cyclohexen-(2)-on-(1)-Derivate nicht besonders leicht zugänglich sind.

So wurde das 3-Phenyl-cyclohexen-(2)-on-(1) zum ersten Mal von S.M. Abdulla⁷²⁾ hergestellt, indem er an Phenyl-vinylketon Acetessigester addierte und den erhaltenen Diketo-carbonester cyclisierte.



F.C. Novello und M.E. Christy⁷³⁾ dagegen kondensierten ein entsprechend substituiertes tertiäres Amin, auf eine der Mannich-Reaktion ähnlichen Weise mit Acetessigester, wobei sie das gleiche Zwischenprodukt, wie S.M. Abdulla erhielten und dann wie dieser cyclisierten.



Zieht man die schon gebrachte Synthese der 3-Aryl-2-methylcyclopenten-(2)-one-(1) von H. Weidlich und H. Daniels⁴⁵⁾ noch heran, so schien es berechtigt diesen Synthesen eine

72) J. Indian chem. Soc. 12, 62 (1935); Chem. Ztrbl. 47 II, 3926 (1935)

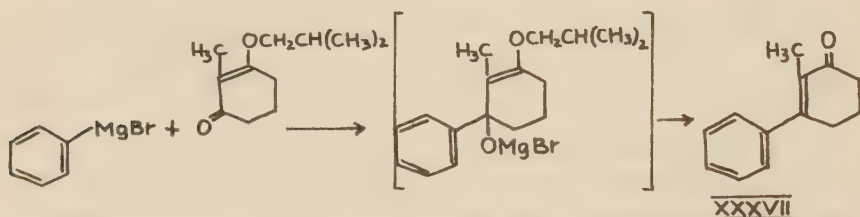
73) J. Amer. chem. Soc. 75, 1930 (1953)

möglichst, im Gegensatz dazu allgemeine, präparativ brauchbare Darstellungsmethode hinzuzufügen.

Dabei interessierten uns primär die noch nicht beschriebenen 3-Aryl-2-methyl-cyclohexen-(2)-one-(1); sowie die 3-Aryl-2-methyl-cyclopenten-(2)-one-(1). Die in 2-Stellung unsubstituierten 3-Aryl-cyclohexen-(2)-one-(1) dürften auch nach der gleichen von uns angegebenen Darstellungsweise in ebenfalls guten Ausbeuten zugänglich sein.

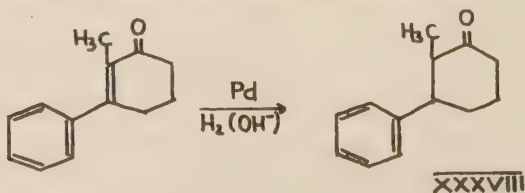
Darstellung von 3-Phenyl-2-methyl-cyclohexen-(2)-on-(1) (XXXVII) und 3-(β -Naphthyl)-2-methyl-cyclohexen-(2)-on-(1) (XXXIX) durch Grignardsynthese

Durch Umsetzung von Phenyl-magnesiumbromid mit dem Isobutyl-enoläther des 2-Methyl-cyclohexan-dions-(1,3) gelangten wir so zur Verbindung XXXVII.

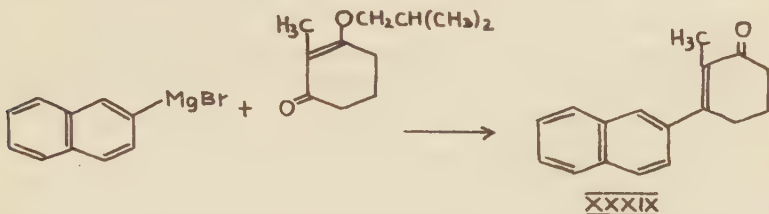


Es ist eine in farblosen Blättchen wohlkristallisierende Substanz. Das 2,4-Dinitro-phenylhydrazon von XXXVII kristallisiert in ziegelroten, flächigen Kristallen und schmilzt bei 204-205°.

Hydriert man XXXVII mit Pd auf Kohle im alkalischen Medium (vergleiche hierzu Fußnote 6) bis zum Aufhören der Wasserstoffaufnahme, so erhält man das 3-Phenyl-2-methyl-cyclohexanon-(1) (XXXVIII) als farblose Flüssigkeit.

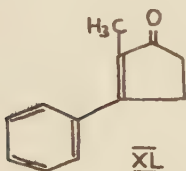


In gleicher Weise gewannen wir das 3-(β -Naphthyl)-Derivat XXXIX aus β -Naphthyl-magnesiumbromid und dem Isobutyl-enol-äther des 2-Methyl-cyclohexan-dions-(1,3).

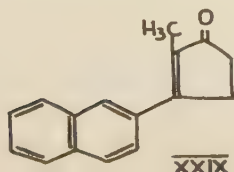


XXXIX ist eine gut kristallisierende, farblose Verbindung. Ihr 2,4-Dinitro-phenylhydrazon kristallisiert in dunkelroten, schillernden Blättchen, die einen Schmelzpunkt von 205-206° aufweisen. Ein Vergleich mit dem weitgehend analog gebauten 2,4-Dinitro-phenylhydrazon des Phenyl-Derivats zeigt kaum eine Erhöhung des Schmelzpunktes.

Ebenso, wie oben aufgezeichnet, stellten wir das 3-Phenyl-2-methyl-cyclopenten-(2)-on-(1) (XL) aus Phenyl-magnesiumbromid und dem Isobutyl-enoläther des 2-Methyl-cyclopentan-dions-(1,3) dar. Die Verbindung wurde auf anderem Wege von H. Weidlich und H. Daniels, vergleiche Fußnote 45, schon dargestellt. Diese Autoren gaben einen Schmp. von 47-48° an, während wir einen solchen von 52-53° fanden.



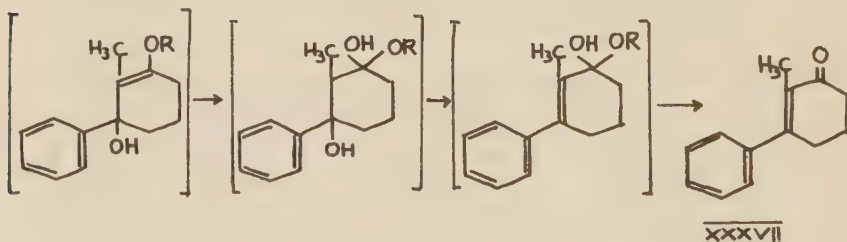
Durch Umsetzung von β -Naphthyl-magnesiumbromid mit 1-Isobutoxy-2-methyl-cyclopenten-(1)-on-(3) zum 3-(β -Naphthyl)-2-methyl-cyclopenten-(2)-on-(1) (XXIX) gelangten wir zur letzten Verbindung dieser Reihe. Der Schmelzpunkt, der in einer Ausbeute von 72% erhaltenen farblosen Blättchen, liegt bei 129-130°. H. Weidlich und H. Daniels⁴⁵⁾ gaben einen Schmp. von 128-129° an. Allgemein präparativ ist bei diesen Grignard-



reaktionen noch eine Besonderheit erwähnenswert, auf die schon R. Grewe, E. Nolte und R.-H. Rotzoll³⁹⁾ für den Fall der Reformatzkisyntese hinviesen. Bei Versuchen mit 3-substituierten Enoläthern des Cyclohexan-

dions-(1,3) stellten sie eine ungewöhnlich leichte Spaltbarkeit dieser Äther fest. Sie erklärten dies durch intermediäre Bildung eines Halbacetals, das sich naturgemäß sehr leicht, schon im Zuge der sauren Aufarbeitung der betreffenden Verbindung zum Keton spaltet. Im folgenden geben wir die auf unsere Verhältnisse zugeschnittene Deutung bzw. Formulierung der oben genannten Autoren wieder.

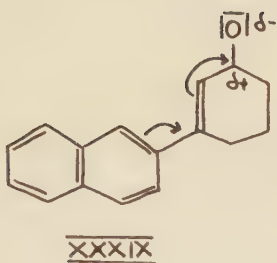
Auch wir konnten die gleichen Beobachtungen bei unseren Grignardreaktionen machen und isolierten, ohne besondere Behandlung mit Säure, im Verlaufe der üblichen Aufarbeitung unserer Produkte, sofort die freien Ketone und nicht etwa deren Enoläther oder Gemische von beiden. So z.B. beim 3-Phenyl-2-methyl-cyclohexen-(2)-on-(1) (XXXVII).



Versuch einer Diensynthese mit 3-(β -Naphthyl)-2-methyl-
cyclopenten-(2)-on-(1) (XXIX) bzw. 3-(β -Naphthyl)-2-
methyl-cyclohexen-(2)-on-(1) (XXXIX) und Maleinsäurean-
hydrid

Durch Zusammenschmelzen der Komponenten und Erhitzen des Reaktionsgemisches, unter weitgehender Variierung des Molverhältnisses der Reaktionspartner, der Temperatur und der Einwirkungszeit, konnten wir in keinem Falle ein analysierbares Dienaddukt fassen.

Wir erklären dies aus dem Umstand, daß die Ketogruppe des α,β -ungesättigten Ketons das eine Bindungselektronenpaar der Doppelbindung teilweise an sich zieht und so die Additionsfreudigkeit der Dienkomponente stark schwächt.



Leider ist eine Ketalisierung dieser α,β -ungesättigten Ketone, die ja eine Stabilisierung der Doppelbindung zur Folge hätte, aus dem gleichen Grunde unmöglich.

Es wurden lediglich in einigen Fällen, nach dem Auswaschen des überschüssigen Maleinsäureanhydrids schwach rosa oder gelb gefärbte, in allen üblichen Lö-

sungsmitteln unlösliche und undestillierbare amorphe Substanzen erhalten, die zwar in wässrigen Alkalien sich lösten und mit Säure wieder ausfällbar waren, jedoch nicht zur Kristallisation gebracht werden konnten.

Es ist jedoch nicht ausgeschlossen, daß man bei Verwendung der entsprechenden α -Diketone der Verbindungen XXIX und XXXIX, z.B. des 3-(β -Naphthyl)-2-methyl-cyclohexen-(2)-dions-(1,6), noch zu Dienaddukten definierten Charakters kommt. E. Dane, J. Schmitt und C. Rautenstrauch⁷⁴⁾ beschrieben z.B. das 2-Methyl-cyclopenten-(2)-dion-(1,5), welches sehr viel leichter eine Diensynthese eingeht, als das 2-Methyl-cyclopenten-(2)-on-(1). Die Ketogruppe in 5-Stellung des Cyclopentenrings läßt sich nach erfolgter Addition selektiv herausreduzieren. Die C 17-Ketogruppe (Zählweise nach dem Steroidsystem) bleibt also erhalten. Vergleiche auch Fußnote 44.

74) Liebigs Ann. Chem, 532, 29 (1937)

B. Experimenteller Teil

[3-Methyl-cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-malonsäure-diäthylester (VIII)

In einen 200-ccm-Dreihalskolben, der mit einem Rührwerk versehen ist, gibt man eine Lösung von 32 g (0,2 Mol) Malonsäure-diäthylester in 60 ccm absol. Äthanol, wobei man in letzterem 0,46 g (0,02 Grammatom) metallisches Natrium aufgelöst hat. Nun läßt man in dünnem Strahl eine Lösung von 9,6 g (0,1 Mol) 3-Methyl-cyclopenten-(2)-on-(1) in 20 ccm absol. Äthanol unter kräftigem Rühren zufließen. Die Lösung färbt sich gelb und fluoresziert prächtig grün. Es tritt kaum eine fühlbare Erwärmung ein. Man rührt noch 1/2 Stde. und läßt über Nacht stehen. Dann säuert man mit 30%iger Essigsäure an und destilliert den Alkohol ab. Der Rückstand wird in Äther aufgenommen, mit Wasser neutral gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels zieht man den überschüssigen Malonester im Wasserstrahlvakuum ab und fraktioniert den Rückstand im Hochvakuum. Nach geringem Vorlauf geht der Ester als farblose Flüssigkeit vom Sdp. 161° über. Ausb. 10,8 g (39,5% d.Th.).

4,874 mg Substanz	10,860 mg CO_2	3,430 mg H_2O
-------------------	-------------------------	-------------------------------

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_5$ (256,3)	Ber. C 60,92	H 7,87
	Gef. " 60,78	" 7,88

2,4-Dinitro-phenylhydrazon: Aus Äthanol tiefgelbe Nadeln vom Schmp. $108-109^\circ$.

4,896 mg Substanz	9,360 mg CO_2	2,540 mg H_2O
2,846 mg Substanz	0,338 ccm N_2	28° , 729 mm

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_8$ (436,4)	Ber. C 52,29	H 5,54	N 12,84
	Gef. " 52,15	" 5,81	" 12,92

[3-Methyl-cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-malonsäure-diäthylester-diäthylketal (IX)

25,6 g (0,1 Mol) VIII werden in 60 ccm absol. Alkohol gelöst, mit 18 g (0,1 Mol+ 20% Überschuß) Orthoameisensäure-triäthylester und 60 mg p-Toluolsulfosäure versetzt und 3 Stdn. im Wasserbad auf 60-70° erwärmt. Es tritt eine schwache Gelbfärbung des Kolbeninhalts ein. Das Ganze läßt man über Nacht stehen - gut geschützt gegen Luftfeuchtigkeit - und macht dann mit einigen Tropfen alkoholischer Äthylatlösung alkalisch. Nachdem man das Äthanol entfernt hat, zuletzt im Wasserstrahlvakuum, nimmt man den Rückstand in Äther auf, wäscht 1 mal mit 10%iger Sodalösung und 1 mal mit Wasser und trocknet die Lösung mit wasserfreiem K_2CO_3 . Nach dem Abdampfen des Äthers wird im Hochvakuum destilliert. Zuerst erscheint ein kleiner Vorlauf, dann geht die Substanz beim Sdp._{0.25} 128° als farblose Flüssigkeit über; Ausb. 29 g (88% d. Th.).

4,585 mg Substanz	10,410 mg CO_2	3,780 mg H_2O
$C_{17}H_{30}O_6$ (330,4)	Ber. C 61,79	H 9,15
	Gef. " 61,92	" 9,22

[3-Methyl-cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-essigsäure (X)

Man bereitet eine Lösung von 13 g (2,5 Mol) KOH in 60 ccm Methanol und bringt diese mit 20 g (0,06 Mol) Diäthylketal IX zusammen. Das Ganze wird im Wasserbad 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht, wobei sich der Kolbeninhalt rot färbt. Dann destilliert man den größten Teil des Methanols ab und äthert den Rückstand 2 mal aus; die ätherischen Extrakte werden verworfen. Nun säuert man mit verd. H_2SO_4 an und schüttelt die saure Phase mit Äther aus. Da die Substanz sehr gut wasserlöslich ist, muß man dies 4-5 mal mit je 50 ccm Äther wiederholen. Ein Sättigen mit NaCl erübrigt sich, da die

Lösung sehr viel K_2SO_4 enthält. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung und anschließendem Entfernen des Lösungsmittels fraktioniert man im Wasserstrahlvakuum. Man erhält bei Sdp.₁₁ 180° ein hygroskopisches, gelbliches Öl; Ausb. 6,5 g (69% d.Th.).

4,946 mg Substanz	11,075 mg CO_2	3,440 mg H_2O
-------------------	------------------	-----------------

$C_8H_{12}O_3$ (156,2)	Ber. C 61,12	H 7,87
	Gef. " 61,52	" 7,57

2,4-Dinitro-phenylhydrazon des Äthylesters von X:

Aus Methanol dottergelbe, verfilzte Nadeln, Schmp. $101-103^\circ$.

4,986 mg Substanz	9,610 mg CO_2	2,390 mg H_2O
2,842 mg Substanz	0,402 ccm N_2	26° , 731 mm

$C_{16}H_{20}N_4O_6$ (364,4)	Ber. C 52,74	H 5,53	N 15,38
	Gef. " 52,61	" 5,37	" 15,53

[Cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-malonsäure-diäthylester (XI)

Eine Lösung von 16,4 g (0,2 Mol) Cyclopenten-(2)-on-(1) in 50 ccm absol. Äthanol läßt man unter Rühren - wie bei VIII beschrieben - zu einer Lösung von 64 g (0,4 Mol) Malonsäure-diäthylester in 100 ccm absol. Alkohol fließen. Im Äthanol wurden vorher 0,8 g (0,035 Grammatom) metallisches Natrium gelöst. Unter starker Wärmeentwicklung scheidet sich alsbald ein feiner Niederschlag ab, der nach dem Ansäuern wieder verschwindet. Die Aufarbeitung erfolgt analog VIII.

Sdp._{0.2} 141° ; Sdp._{0.15} 135° . Ausb. 39 g (82% d. Th.).

4,918 mg Substanz	10,680 mg CO_2	3,210 mg H_2O
-------------------	------------------	-----------------

$C_{12}H_{18}O_5$ (242,3)	Ber. C 59,49	H 7,49
	Gef. " 59,26	" 7,30

2,4-Dinitro-phenylhydrazon: Aus Äthanol gelbe Kristalle vom Schmp. 102-102,5⁰.

4,882 mg Substanz	9,170 mg CO ₂	2,290 mg H ₂ O
3,116 mg Substanz	0,393 ccm N ₂	28 ⁰ , 725 mm
C ₁₈ H ₂₂ N ₄ O ₈ (422,4)	Ber. C 51,18	H 5,25 N 13,27
	Gef. " 51,24	" 5,25 " 13,65

[Cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-essigsäure (XII)

20 g XI und 60 ccm halbeconc. HCl werden im Ölbad 10-12 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die entstehende homogene Phase wird mit Natronlauge alkalisch gemacht und dann zweimal mit Äther extrahiert; letzteren verwirft man. Dann säuert man mit H₂SO₄ schwach an, sättigt mit NaCl und äthert mehrmals aus. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ zieht man das Lösungsmittel ab und fraktioniert i. Vak.; farbloses Öl vom Sdp._{0.2} 141-142⁰. Ausb. 3 g (26% d. Th.).

5,013 mg Substanz	11,655 mg CO ₂	3,330 mg H ₂ O
C ₇ H ₁₀ O ₃ (142,2)	Ber. C 59,14	H 7,09
	Gef. " 58,98	" 6,92

2,4-Dinitro-phenylhydrazon des Äthylesters von XII: Aus Äthanol glänzende, gelbe Blättchen vom Schmp. 86,5-87,5⁰.

4,575 mg Substanz	8,625 mg CO ₂	2,160 mg H ₂ O
2,895 mg Substanz	0,445 ccm N ₂	30 ⁰ , 720 mm
C ₁₅ H ₁₈ N ₄ O ₆ (350,3)	Ber. C 51,42	H 5,18 N 15,99
	Gef. " 51,43	" 5,28 " 16,40

[2-Methyl-cyclohexanon-(1)-yl-(3)] -malonsäure-diäthylester (XIII)

Die Darstellung erfolgt analog VIII. Eingesetzt wurden 32 g (0,2 Mol) Malonsäure-diäthylester und 11 g (0,1 Mol) 2-Methyl-cyclohexen-(2)-on-(1). Farbloses Öl vom Sdp._{0.1} 140-141°; Sdp._{0.2} 145°. Ausb. 10,8 g (40% d. Th.)

5,142 mg Substanz	11,730 mg CO ₂	3,780 mg H ₂ O
-------------------	---------------------------	---------------------------

C ₁₄ H ₂₂ O ₅ (270,3)	Ber. C 62,20	H 8,20
	Gef. " 62,25	" 8,23

2,4-Dinitro-phenylhydrazon: Aus Äthanol orangegelbe, seidig glänzende Nadeln vom Schmp. 138,5-139,5°.

4,439 mg Substanz	8,700 mg CO ₂	2,360 mg H ₂ O
3,111 mg Substanz	0,357 ccm N ₂	27°, 733 mm

C ₂₀ H ₂₆ N ₄ O ₈ (450,4)	Ber. C 53,33	H 5,82	N 12,44
	Gef. " 53,46	" 5,95	" 12,59

[Cyclopentanon-(1)-yl-(3)] -malonsäure-diäthylester-diäthyl-ketal (XIV)

16 g (0,07 Mol) XI und 15 g (0,1 Mol) Orthoameisensäure-tri-äthylester werden nach Zugabe von 50 mg p-Toluolsulfosäure analog IX umgesetzt. Man erhält ein farbloses Öl vom Sdp._{0.05} 128°; Ausb. 16,5 g (79,5% d. Th.)

5,080 mg Substanz	11,260 mg CO ₂	3,900 mg H ₂ O
-------------------	---------------------------	---------------------------

C ₁₆ H ₂₈ O ₆ (316,4)	Ber. C 60,74	H 8,92
	Gef. " 60,49	" 8,59

β -Phenäthyl-[cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-malonsäure-diäthyl-
ester (XV) (durch Malonestersynthese)

In einen 250-ccm Rundkolben, auf dem mittels Anschützaufsatzes Rückflußkühler und Tropftrichter aufgesetzt sind, gibt man - unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit - 2,3 g (0,1 Grammatom) granuliertes Natrium und bedeckt es mit 60 ccm absol. Toluol. Nun läßt man in der Kälte, unter wiederholtem Schütteln des Kolbens 31,6 g (0,1 Mol) Diäthylketal XIV innerhalb 15 Min. zufließen. Unter lebhafter Wasserstoffentwicklung bildet sich das Natriumsalz, welches größtenteils im Toluol gelöst bleibt. Ist das Eintropfen beendet, wird noch 30 Min. im Ölbad zum Sieden erhitzt, um das metallische Natrium völlig umzusetzen. In diese auf Raumtemperatur abgekühlte Lösung gibt man auf einmal 18,5 g (0,1 Mol) β -Phenäthylbromid, schüttelt kräftig durch und läßt das Gemisch 12-14 Stdn. bei einer Ölbadtemperatur von etwa 130° schwach sieden. Nach einigen Min. beginnt bereits die Abscheidung von gelb gefärbtem Natriumbromid. Das erkaltete Reaktionsgemisch wird nun mit etwas Äther aufgenommen und in verd. HCl gegossen. Nach dem Abtrennen der wässrigen Phase ist es zweckmäßig, die organische Schicht, mehrmals mit verd. HCl auszuschütteln, um das Ketal mit Sicherheit zu spalten; Erwärmen ist dabei nicht notwendig. Schließlich wäscht man mit Wasser neutral, trocknet über Na₂SO₄, zieht das Lösungsmittel ab und destilliert den Rückstand im Hochvakuum. Nach einem beträchtlichen Vorlauf geht bei 187-192°/0.01 Torr ein farb- und geruchloses Öl über, das nach etwa einer Woche teilweise erstarrt. Ausb. 2,8 g (8,2% d.Th.).

Die flüssigen Anteile der Substanz wurden abgesaugt, der feste Anteil mit schwefelsaurer, äthanolischer 2,4-Dinitro-phenylhydrazin-Lösung in das 2,4-Dinitro-phenylhydrazon von XV übergeführt; aus Äthanol gelbe Kristalle vom Schmp. 143,5-144,5°. Auch die flüssigen Anteile der herausdestillierten Substanz bestanden praktisch 100%ig aus dem gewünschten disubstituierten Malonester XV, wie eine Überführung in das 2,4-Dinitro-phenylhydrazon bewies.

4,861 mg Substanz
3,055 mg Substanz

10,575 mg CO₂
0,296 ccm N₂

2,500 mg H₂O
27°, 731 mm

C₂₆H₃₀N₄O₈ (526,5)

Ber. C	59,31	H	5,74	N	10,64
Gef. "	59,34	"	5,76	"	10,60

β-Phenäthyl-[cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-malonsäure-diäthylester
(XV) (durch Michael-Addition)

In einem 300-ccm Dreihalskolben, der mit Rührer, Tropftrichter und CaCl₂-Rohr-Verschluß ausgestattet ist, wird eine Lösung von 1,03 g (0,045 Grammatom) Natrium in 80 ccm absol. Äthanol bereitet und dazu auf einmal 52,8 g (0,2 Mol) β-Phenäthyl-malonsäure-diäthylester hinzugefügt, wobei schwache Gelbfärbung auftritt. Nun läßt man in dünnem Strahle eine Lösung von 14,6 g (0,2 Mol) Cyclopenten-(2)-on-(1) in 15 ccm absol. Äthanol zu-
laufen. Die Reaktionsmischung erwärmt sich dabei auf 40-50°. Diese Temperatur soll nicht überschritten werden. Als bald tritt eine schwache Trübung auf. Nun wird 5-6 Stdn. stehen gelassen. Verwendet man reine Ausgangsmaterialien, so beginnt schon in kurzer Zeit das Reaktionsprodukt in schönen, farblosen Prismen auszukristallisieren. Nun säuert man mit wenig verd. Essigsäure an und saugt, nachdem nichts mehr auskristallisiert, ab. Man nimmt in Äther auf und wäscht einige Male mit Wasser, um das mit ausgefallene Natriumacetat zu entfernen. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ destilliert man den Äther im Wasserbad ab. Der Rückstand erstarrt nach einigen Tagen kristallin. Es ist praktisch reiner β-Phenäthyl-[cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-malonsäure-diäthylester (XV).

Sind die Ausgangsprodukte, besonders das Cyclopenten-(2)-on-(1), weniger rein, man erkennt dies schon an der starken Rotfärbung des Reaktionsgemisches, dann säuert man wieder nach 5-6 Stdn. an. Es tritt keine Kristallisation des Produkts ein. Der Hauptteil des Alkohols wird im Wasserbad abdestilliert, der Rückstand in Äther aufgenommen und die Ätherlösung mit Wasser neutral gewaschen. Nun trocknet man über Na₂SO₄ und zieht den Äther ab. Es hinterbleibt eine ölige, gelbliche Flüssigkeit,

die man im Hochvakuum fraktioniert. Zuerst erscheint ein Vorlauf von nichtumgesetzten β -Phenäthyl-malonsäure-diäthylester und bei 195-196°/0.05 Torr die Hauptfraktion als farbloses, geruchloses und viskoses Öl. Es erstarrt sehr bald zu einer farblosen, kristallinen Masse. Aus Petroläther erhält man farblose Prismen vom Schmp. 64,5°; Ausb. 39-45 g (56-65% d. Th.).

5,045 mg Substanz	12,830 mg CO ₂	3,480 mg H ₂ O
-------------------	---------------------------	---------------------------

C ₂₀ H ₂₆ O ₅ (346,4)	Ber. C 69,34	H 7,57
	Gef. " 69,36	" 7,72

2,4-Dinitro-phenylhydrazon: Aus Äthanol gelbe Kristalle vom Schmp. 144-145°.

4,930 mg Substanz	10,730 mg CO ₂	2,520 mg H ₂ O
3,110 mg Substanz	0,309 ccm N ₂	28°, 725 mm

C ₂₆ H ₃₀ N ₄ O ₈ (526,5)	Ber. C 59,31	H 5,74	N 10,64
	Gef. " 59,36	" 5,72	" 10,75

Einwirkung von methanolischer Kalilauge auf XV

Aus einem der vielen Verseifungsversuche (siehe theoretischen Teil) wurde folgender als Beispiel ausgewählt. Die anderen Versuche zeigten prinzipiell das gleiche Ergebnis.

10 g XV werden in 100 ccm 15%iger methanol. Kalilauge gelöst und 2 Stdn. im Wasserbad zum Sieden erhitzt. Nach dem Abziehen des überschüssigen Methanols im Wasserstrahlvakuum wird der Rückstand in eine HCl/Eis-Mischung eingerührt. Dann sättigt man mit NaCl und äthert 5 mal mit je 75 ccm Lösungsmittel aus. Isoliert wurde eine Säure, die sich aus Wasser oder Benzol umkristallisieren ließ und einen Schmp. von 128-130° (Zers.) zeigte. Die Probe auf eine Ketogruppe mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin war negativ. Nach Elementaranalyse, Löslichkeit und

Schmp. handelt es sich um β -Phenäthyl-malonsäure.

Ausb. 5,4 g (94,5% d. Th.).

4,049 mg Substanz	9,396 mg CO ₂	2,450 mg H ₂ O
-------------------	--------------------------	---------------------------

C ₁₁ H ₁₂ O ₄ (208,2)	Ber. C 63,45	H 5,81
	Gef. " 63,33	" 6,21

Die Decarboxylierung einer Probe ergab nach Destillation im Wasserstrahlvakuum (Sdp.₁₁ 170°) eine in großen Blättchen erstarrende Substanz. Aus Wasser umkristallisiert zeigte sie einen Schmp. von 51-52°; es ist die erwartete γ -Phenyl-buttersäure.

β -Phenäthyl-[cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-malonsäure-diäthylester-diäthylketal (XVI)

13,2 g (0,04 Mol) XV werden zu 20 ccm absol. Äthanol gegeben und dann mit 9-10 g (0,06-0,07 Mol) Orthoameisensäure-triäthylester versetzt; dazu fügt man noch 60 mg p-Toluolsulfosäure. Erst beim Eintragen des Katalysators tritt allmähliche Lösung der Substanz ein. Es wird im Wasserbad - unter Feuchtigkeitsschluß - etwa 2 Stdn. auf 60-70° erwärmt. Dabei vertieft sich die anfängliche Rotfärbung des Reaktionsmilieus stark. Danach macht man mit einigen Tropfen Äthylatlösung alkalisch, entfernt den Alkohol und den überschüssigen Orthoameisensäure-triäthylester durch Destillation, gegen Ende im Wasserstrahlvakuum. Sodann wird in Äther aufgenommen, zweimal mit Wasser gewaschen und schließlich über Na₂SO₄ getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel abgezogen ist, destilliert im Hochvakuum, ohne Vorlauf, die Hauptfraktion über. Farblose, viskose Flüssigkeit vom Sdp._{0.02} 168°; Ausb. 12 g (75% d. Th.).

4,896 mg Substanz	12,400 mg CO ₂	3,640 mg H ₂ O
-------------------	---------------------------	---------------------------

C ₂₄ H ₃₆ O ₆ (420,5)	Ber. C 69,10	H 8,32
	Gef. " 68,87	" 8,19

β -Phenäthyl-[cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-malonsäure-diäthyl-
ester-äthylenketal (XVII)

Man löst in 100 ccm absol. Benzol 34,6 g (0,1 Mol) XV zusammen mit 0,25 g p-Toluolsulfosäure und erhitzt zum Sieden. Dann tropft man im Verlauf von 1 1/2 Stdn. 6,2 g (0,1 Mol) Äthylenglykol ein. Es findet dabei eine Apparatur mit Wasserabscheider Verwendung. Nach etwa 10 Stdn. hat sich die theoretische Menge Wasser abgesetzt. (Meist etwas mehr; wahrscheinlich aus der Apparatur und dem Lösungsmittel stammend). Nach dem Abkühlen wird der Kolbeninhalt in Sodalösung gegossen, mit weiterer 5%iger Sodalösung ausgeschüttelt und mit Wasser neutral gewaschen. Zweckmäßigerweise fügt man vorher noch etwas Benzol zu. Im folgenden wird getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand im Hochvakuum fraktioniert; zähes Öl vom Sdp._{0.03} 185-188°, Sdp._{0.01} 180-182°. Der Vorlauf ist relativ groß. Ausb. 24,2 g (62% d. Th.).

5,207 mg Substanz	12,945 mg CO ₂	3,630 mg H ₂ O
-------------------	---------------------------	---------------------------

C ₂₂ H ₃₀ O ₆ (390,5)	Ber. C 67,67	H 7,74
	Gef. " 67,82	" 7,80

β -Phenäthyl-[cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-essigsäure (XIX)

15,5 g (0,045 Mol) XVI werden in 200 ccm Äthanol gelöst und dazu eine Lösung von 40 g Kaliumhydroxyd in 20 ccm Wasser gegeben. Die Mischung wird 10 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und hierauf etwa 2/3 des Alkohols abdestilliert. Die verbleibende alkalische Lösung versetzt man mit 100 ccm Wasser und äthert sie zweimal mit je 50 ccm Lösungsmittel aus; die erhaltenen Extrakte verwirft man. Nunmehr wird mit 25%iger H₂SO₄ unter Kühlung mit Wasser angesäuert. Es scheiden sich braungefärbte, viskose Tropfen ab. Schließlich fügt man noch weitere 100 ccm Wasser hinzu und schüttelt - ungeachtet des z. T. ungelösten

Kaliumsulfats - etwa 4-5 mal mit je 150 ccm Äther aus. Dann wird über Na_2SO_4 getrocknet und der Äther abgezogen. Zurückbleibt die rohe Malonsäure XVIII, die bald glasig erstarrt. Sie konnte nicht zum Kristallisieren gebracht werden. Daher wurde sie im Hochvakuum decarboxyliert und die entstandene Essigsäure XIX anschließend gleich destilliert. Man erhält beim Sdp. $_{0.05}$ 130° einen geringen Vorlauf an γ -Phenyl-buttersäure, die in der Vorlage zu den typischen, flächigen Kristallen erstarrt. Beim Sdp. $_{0.05}$ 203° erscheint die Hauptfraktion als hochviskose, gelbliche Flüssigkeit, die ebenfalls nicht kristallisierte. Bei der Zweitdestillation war der Sdp. $_{0.01}$ 185° . Auf Grund ihrer zähen Konsistenz ist die Säure schwer zu reinigen, zumal sie auch nach mehrmonatigem Stehenlassen nicht fest und kristallin erhalten wird. Ausb. 7,3 g (80% d.Th.).

5,006 mg Substanz

13,340 mg CO_2

3,370 mg H_2O

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (246,3)

Ber. C 73,14

H 7,37

Gef. " 72,70

" 7,53

[2-Cyclopentanone-(1)-yl-(3)]-tetralone-(1) (VI)

In einer Polyäthylenflasche werden 14 g XIX mit 100 ccm wasserfreier Flußsäure übergossen und unter Kühlung in Eiswasser durch Schütteln gelöst. Man läßt über Nacht stehen und bläst dann die Flußsäure - gegebenenfalls unter schwachem Erwärmen - mit Druckluft ab. Der Rückstand wird vorsichtig, damit ein Übersäumen vermieden wird, mit conc. K_2CO_3 -Lösung neutralisiert, in Äther aufgenommen und 4-5 mal mit 10%iger K_2CO_3 -Lösung ausgeschüttelt. Man wäscht schließlich mit Wasser neutral und trocknet über Na_2SO_4 . Die nach dem Abdestillieren des Äthers verbleibende ölige Flüssigkeit wird im Hochvakuum fraktioniert. Farblose, viskose Flüssigkeit vom Sdp. $_{0.01}$ 168° , die nach einiger Zeit zu farblosen Kristallen erstarrt. Aus Petroläther umkristallisiert schmilzt ein Teil der Verbindung bei $48-50^\circ$, ein anderer Teil bei $58-59^\circ$. Da

die Verbindung ein exakt schmelzendes 2,4-Dinitro-phenylhydrazon liefert und das entsprechende Sechsringshomologe einen scharfen Schmp. aufwies, können wir vorerst nur annehmen, daß es sich um zwei verschiedene Modifikationen von VI handelt. Ausbeute 8 g (62% d. Th.).

Nach dreimaliger Destillation:

4,582 mg Substanz	13,325 mg CO ₂	2,880 mg H ₂ O
-------------------	---------------------------	---------------------------

C ₁₅ H ₁₆ O ₂ (228,3)	Ber. C 78,92	H 7,06
	Gef. " 79,34	" 7,03

Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Petroläther:

5,340 mg Substanz	15,450 mg CO ₂	3,210 mg H ₂ O
-------------------	---------------------------	---------------------------

Gef. C 78,96	H 6,73
--------------	--------

2,4-Dinitro-phenylhydrazon: Aus Äthanol/Pyridin (1:3) tiefgelbe Kristalle vom Schmp. 192-193°.

5,092 mg Substanz	11,580 mg CO ₂	2,280 mg H ₂ O
2,858 mg Substanz	0,372 ccm N ₂	33°, 720 mm

C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₅ (408,4)	Ber. C 61,76	H 4,94	N 13,72
	Gef. " 62,05	" 5,01	" 13,74

2-[Cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-tetralon-(1)-äthylenketal (XX)

22,8 g (0,1 Mol) VI werden in 200 ccm absol. Benzol gelöst und mit 0,4 g p-Toluolsulfosäure versetzt. Dann tropft man 1 Stde. 7 g (0,1 Mol 10% Überschuß) Äthylenglykol ein. Dabei wird die Mischung zum Sieden erhitzt. Im angeschlossenen Wasserabscheider hat sich nach etwa 5 Stdn. die theoretische

Menge Wasser abgetrennt. Man macht dann mit Äthylatlösung alkalisch und wäscht mit Wasser ungefähr 10 mal nach, um das überschüssige Glykol zu entfernen. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 zieht man das Benzol ab und fraktioniert den Rückstand im Hochvakuum. Die Verbindung zersetzt sich anscheinend bei der Destillation (siehe theoretischen Teil). Sie ist sehr schwer analysenrein zu erhalten. Sdp._{0.05} 185° , grünlichgelbes Öl. Ausb. 14,2 g (52% d. Th.).

3,827 mg Substanz	10,606 mg CO_2	2,610 mg H_2O
-------------------	-------------------------	-------------------------------

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (272,3)	Ber. C 74,97	H 7,40
	Gef. " 75,63	" 7,63

1-Äthyl-2-[cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-3,4-dihydro-naphthalin
(XXI)

Man stellt zunächst eine Grignardlösung aus 8,17 g (0,075 Mol) Äthylenbromid und 1,8 g (0,075 Grammatom) Magnesium in 60 ccm absol. Äther her. In diese tropft man innerhalb 45 Min. eine Lösung von 6,5 g (0,025 Mol) XX in 30 ccm absol. Äther ein. Die Reaktionsmischung wird dabei nicht gekühlt, aber heftig gerührt. Man stellt eine schwache Temperaturerhöhung fest und bemerkt am Rührerschaft die Abscheidung einer farblosen Substanz, offenbar der Grignard-Komplexverbindung. Nach Beendigung der Hauptreaktion wird noch 30 Min. gerückflußt. Die abgekühlte Lösung versetzt man sodann mit einem größeren Überschuß an verd. H_2SO_4 und schüttelt die Äther. Phase mehrmals mit verd. H_2SO_4 aus, um auf alle Fälle das Ketal zu spalten. Erwärmung ist dabei nicht nötig. Schließlich wird mit 10%iger Sodalösung alkalisch gemacht und hierauf mit Wasser neutral gewaschen. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand im Hochvakuum fraktioniert; nahezu farblose Flüssigkeit vom Sdp._{0.01} $160-168^\circ$. Leider konnte durch Destillation keine analysenreine Substanz erhalten werden, da die Siedepunkte der Komponenten des Gemisches offensichtlich zu nahe aneinander liegen. Wir charakterisierten die Verbindung XXI als 2,4-

Dinitro-phenylhydrazon. Aus Pyridin leuchtend gelbe Kristalle vom Schmp. 242° . Ausb. (bezogen auf das Ketal XX) 5,2 g (52% d. Th.).

4,844 mg Substanz	11,650 mg CO_2	2,600 mg H_2O
3,073 mg Substanz	0,378 ccm N_2	27° , 427 mm

$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$ (420,5)	Ber. C 65,70	H 5,75	N 13,33
	Gef. " 65,65	" 6,01	" 13,38

β -Phenäthyl-[cyclohexanon-(1)-yl-(3)]-malonsäure-diäthylester
(XXIV)

Die Darstellung erfolgt analog XV, doch fällt das Reaktionsprodukt immer schon im Kolben kristallin an. Aus 9,6 g (0,1 Mol) Cyclohexen-(2)-on-(1) und 26,4 g (0,1 Mol) β -Phenäthylmalonsäure-diäthylester erhielten wir 33 g Rohprodukt (89% d. Th.). Nach viermaligem Umkristallisieren aus Petroläther schmolzen die farblosen Kristalle bei $63-65^{\circ}$; Sdp. $_{0.02}$ 197° .

5,249 mg Substanz	13,510 mg CO_2	3,710 mg H_2O
-------------------	-------------------------	-------------------------------

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_5$ (360,4)	Ber. C 69,97	H 7,83
	Gef. " 70,21	" 7,91

2,4-Dinitro-phenylhydrazon: Aus Äthanol eigelbe, ineinander verfilzte Nadeln vom Schmp. $140-141^{\circ}$.

4,813 mg Substanz	10,590 mg CO_2	2,690 mg H_2O
3,038 mg Substanz	0,290 ccm N_2	28° , 722 mm

$\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_8$ (540,6)	Ber. C 59,99	H 5,97	N 10,37
	Gef. " 60,03	" 6,26	" 10,28

β -Phenäthyl-[cyclohexanon-(1)-yl-(3)]-malonsäure-diäthyl-
ester-diäthylketal (XXV)

57 g (0,145 Mol) XXIV werden mit 100 ccm absol. Äthanol über-
gossen, wobei teilweise Lösung entritt. Dann fügt man 23 g
(0,155 Mol) Orthoameisensäure-triäthylester und 100 mg p-To-
luolsulfosäure hinzu und erwärmt bei 60° etwa 2 Stdn. im Was-
serbad. Es tritt kaum Verfärbung der Reaktionsmischung ein.
Die Aufarbeitung erfolgt analog XVI. Zur Reinigung wird im
Hochvakuum destilliert; Sdp._{0.05} 186°, Sdp._{0.01} 172°. Die
Verbindung erstarrt nach kurzer Zeit zu einer farblosen, kris-
tallinen Masse, die sich in allen üblichen Lösungsmitteln
löst. Sie kann aus sehr wenig Petroläther umkristallisiert
werden, jedoch ist der Reinigungseffekt gering, wie über-
haupt die Verbindung schwer rein zu erhalten ist. Nach drei-
maliger Destillation und anschließendem Umkristallisieren
war der C-Wert immer noch etwas zu hoch. Es mag dies auch mit
der leichten Zersetzlichkeit des Ketals zusammenhängen.
Ausb. 46 g (67,5% d. Th.).

3,874 mg Substanz	9,883 mg CO ₂	3,113 mg H ₂ O
C ₂₅ H ₃₈ O ₆ (434,6)	Ber. C 69,09	H 8,81
	Gef. " 69,62	" 8,99

β -Phenäthyl-[cyclohexanon-(1)-yl-(3)]-essigsäure (XXVII)

35 g XXV löst man in 300 ccm Äthanol und gibt dazu eine Lösung
von 70 g KOH in 50 ccm Wasser. Hierauf erhitzt man 10 Stdn.
im Wasserbad zum Sieden. Nun wird die Hauptmenge des Alkohols
abdestilliert. Eine wässrige und eine organische Phase ent-
steht, wobei letztere offenbar das Dikaliumsalz des β -Phen-
äthyl-[cyclohexanon-(1)-yl-(3)]-malonsäure-diäthylketals dar-
stellt. Beim Ansäuern verschwindet diese Phase allmählich. Ein
Zeichen, daß unter den von uns gewählten Bedingungen -

Neutralisation mit 25%iger H_2SO_4 , bei starker Erwärmung der Mischung - das Ketal quantitativ gespalten wird und keiner besonderen, nachträglichen Behandlung mit Säure bedarf. Ein gewisser Nachteil ist dabei, daß die alkalische Lösung bzw. Emulsion, die man nach dem Abdestillieren des Alkohols bekommt, nicht wie üblich ausgeäthert werden kann, um die nicht salzartigen Verunreinigungen zu entfernen. Neben reichlichen Mengen an Kaliumsulfat scheidet sich alsbald ein schweres, braunes Öl ab, die β -Phenäthyl-[cyclohexanon-(1)-yl-(3)]-malonsäure (XXVI). Sie wird in Äther aufgenommen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Abziehen des Äthers verbleibt eine glasartige Masse, die nicht zur Kristallisation gebracht werden kann. Daher wird sie gleich i. Vak. decarboxyliert; anschließend erfolgt Fraktionierung im Hochvakuum. Nach dreimaliger Destillation - das erste Mal erhält man einen geringen Vorlauf von γ -Phenyl-buttersäure - farblose Flüssigkeit vom Sdp. $0.05 \ 204^\circ$, die sehr bald zu einer farblosen Kristallmasse erstarrt. Aus Petroläther/Benzol (5:2) umkristallisiert, erhält man farblose Kristalle vom Schmp. $89-90^\circ$. Ausb. 13,9 g (65% d. Th.).

4,951 mg Substanz	13,390 mg CO_2	3,410 mg H_2O
-------------------	------------------	-----------------

$C_{16}H_{20}O_3$ (260,3)	Ber. C 73,82	H 7,47
	Gef. " 73,77	" 7,71

2,4-Dinitro-phenylhydrazon: Aus Äthanol/Pyridin (6:1) tiefgelbe Kristalle vom Schmp. $155-157^\circ$. Die Verbindung geht beim Erwärmen mit wässrigem Na_2CO_3 in Lösung.

4,819 mg Substanz	10,615 mg CO_2	2,450 mg H_2O
2,544 mg Substanz	0,315 ccm N_2	29° , 715 mm

$C_{22}H_{24}N_4O_6$ (440,4)	Ber. C 59,99	H 5,49	N 12,72
	Gef. " 60,12	" 5,69	" 13,14

2-[Cyclohexanon-(1)-yl-(3)]-tetralon-(1) (XXII)

Die Darstellung erfolgt analog VI. Eingesetzt wurden 13 g (0,05 Mol) XXVII. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielten wir ein farbloses Öl vom Sdp. $0,05$ 180° , das rasch kristallin erstarrte. Farblose Kristalle aus Petroläther/Benzol (5:1) vom Schmp. $118-118,5^{\circ}$. Ausb. 9,1 g (75% d. Th.).

4,860 mg Substanz 14,120 mg CO_2 3,230 mg H_2O

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_2$ (242,3)	Ber. C	79,31	H	7,49
	Gef. "	79,20	"	7,43

β -Phenäthyl-[2-methyl-cyclohexen-(2)-on-(1)-yl-(3)]-essigsäure-äthylester (XXVIII)

6,6 g (0,1 Grammatom) aktiviertes Zink werden in einem mit Tropftrichter, Rührer und Rückflußkühler versehenen Kolben mit 20 ccm einer Mischung aus 27,1 g (0,1 Mol) α -Brom- γ -phenyl-buttersäure-äthylester und 18,2 g (0,1 Mol) 1-Iso-butoxy-2-methyl-cyclohexen-(1)-on-(3) in 80 ccm Benzol/Toluol (1:1) versetzt und auf $100-110^{\circ}$ Ölbadtemperatur unter Rühren erwärmt. Startet die Reaktion nicht, so fügt man ein Körnchen Jod hinzu oder bereitet sich in einem Reagenzglas aus wenigen Magnesiumspänen und etwas Methyljodid eine Grignardlösung, die man dann zum Reaktionsgemisch gießt. Sinkt die Temperatur unter der angegebenen, so kommt die Reaktion zum Stillstand. Innerhalb 2 Stdn. tropft man den Rest der Lösung zu, sobald die Umsetzung begonnen hat. Nach 3-4 Stdn. ist letztere beendet und unter Kühlung mit Eis/Kochsalz-Mischung wird mit kalter, verd. H_2SO_4 zersetzt. Die sich selbst überlassene Lösung erwärmt sich langsam auf Zimmertemperatur. Jetzt wird noch 2-2 1/2 Stdn. gerührt, um den Zinkkomplex völlig zu zersetzen. Hierauf trennt man die organische Phase ab, schüttelt die wässrige mit Benzol aus, vereinigt die organischen Schichten und trocknet über Na_2SO_4 ,

nachdem man zuvor mit Sodalösung und dann mit Wasser gewaschen hat. Das Lösungsmittel wird im Wasserstrahlvakuum abgezogen, ebenso ein beträchtlicher Vorlauf, der etwa bei Sdp._g 140° erscheint. Bei der anschließenden Fraktionierung im Hochvakuum geht vom Sdp._{0.03} 175-177° ein schwach gelb gefärbtes Öl über. Es hinterbleibt ein beträchtlicher Rückstand. Ausb. 7 g (23% d. Th.).

Die Verbindung ist wiederum sehr schwer rein zu erhalten. Sie mußte 4-5 mal destilliert werden, um einen befriedigenden C-Wert zu bekommen.

4,996 mg Substanz	13,990 mg CO ₂	3,690 mg H ₂ O
C ₁₉ H ₂₄ O ₃ (300,4)	Ber. C 75,97	H 8,05
	Gef. " 76,37	" 8,27

γ-Keto-δ-dicarbäthoxy-capronsäure-methylester (XXXII)

4,6 g (1/5 Grammatom) granuliertes Natrium werden mit 250 ccm absol. Benzol bedeckt und dazu 39 g (1/5 Mol + 10% Überschuß) Methyl-malonsäure-diäthylester in 200 ccm absol. Benzol unter ständigem Rühren getropft. Dann wird solange gerückflußt (1-2 Stdn.) bis das Natrium vollkommen gelöst ist. Eventuell gibt man dabei noch etwas Benzol zu. Es soll jedenfalls kein Kuchen aus Natriummalonat entstehen, sondern eine, wenn auch dicke, Suspension, die sich auch während des Rückflusses rühren läßt. Zur eiskalten Suspension des Natriumsalzes tropft man hierauf innerhalb 1 Stde. eine Lösung von 30 g (1/5 Mol) Bernsteinsäure-methylester-chlorid in 100 ccm absol. Benzol. Der Natrium-methyl-malonsäure-diäthylester geht in Lösung, wobei sich die entstehende homogene Phase zitronengelb färbt. Eine Ausscheidung von NaCl nimmt man nicht wahr, da diese kolloidal erfolgt. Man läßt nun 3-4 Stdn. bei Raumtemperatur stehen und erhitzt anschließend 1/2 Stde. im Wasserbad zum Sieden. Jetzt flockt auch das NaCl aus.

Hierauf wird mit Wasser versetzt und die wässrige Phase mehrmals mit Benzol ausgeschüttelt. Die vereinigten benzolischen Lösungen wäscht man 1-2 mal mit Wasser - die Reaktionslösung ist nach der Umsetzung ohnedies neutral - und trocknet mit Na_2SO_4 . Dann destilliert man das Lösungsmittel ab und entfernt im Wasserstrahlvakuum nicht umgesetzten Methyl-malonester. Den Rückstand fraktioniert man im Hochvakuum.

Sdp. $\cdot 0.12$ 120-130° Vorlauf

Sdp. $\cdot 0.12$ 137,5-139° Hauptfraktion Nochmalige Destillation
schwach grüngelb Sdp. $\cdot 0.13$ 141°, farblos.

Ölige Flüssigkeit von schwach stumpfem, esterartigem Geruch.

Ausb. 38 g (66% d. Th.).

3,407 mg Substanz

6,748 mg CO_2

2,014 mg H_2O

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_7$ (288,3)

Ber. C 54,16

H 6,99

Gef. " 54,05

" 6,61

γ -Keto-capronsäure (XXXIV)

15 g XXXII werden mit 50 ccm Eisessig und 50 ccm 10%iger HCl versetzt. Dann erhitzt man die Mischung unter Rückfluß bis kein CO_2 mehr entbunden wird (4-5 Stdn.). Nach dem Abkühlen sättigt man mit NaCl und äthert 5-7 mal aus, da die Ketosäure leicht wasserlöslich ist. Man trocknet über Na_2SO_4 und destilliert das Lösungsmittel ab. Den Rückstand fraktioniert man im Wasserstrahlvakuum. Im Vorlauf geht viel mit in Äther aufgenommene Essigsäure über. Beim Sdp. $\cdot 11$ 145° destilliert das Hauptprodukt als farblose Flüssigkeit, die bald kristallin erstarrt; sie kommt aus Petroläther/Äther (2:1) anfänglich immer als Öl heraus. Die γ -Ketocapronsäure kristallisiert in farblosen, glänzenden Schuppen vom Schmp. 37-38°. Ausb. 3,5 g (52,5 % d. Th.)

3,959 mg Substanz	8,092 mg CO ₂	2,683 mg H ₂ O
-------------------	--------------------------	---------------------------

C ₆ H ₁₀ O ₃ (130,2)	Ber. C 55,37	H 7,57
	Gef. " 55,77	" 7,58

2,4-Dinitro-phenylhydrazon des Äthylesters von XXXIV:

Aus Methanol orangegelbe Kristalle vom Schmp. 72-73°.

4,873 mg Substanz	8,825 mg CO ₂	2,360 mg H ₂ O
2,112 mg Substanz	0,309 ccm N ₂	29°, 736 mm

C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₆ (320,2)	Ber. C 49,69	H 5,36	N 16,56
	Gef. " 49,40	" 5,42	" 16,02

Saure Spaltung des γ-Keto-δ-dicarbäthoxy-capronsäure-methylesters (XXXII) und Identifizierung seiner Spaltprodukte

20 g XXXII werden mit 40 ccm 30%iger H₂SO₄ im Ölbad etwa 4 Stdn. zum Sieden erhitzt, bis eine homogene Phase entstanden ist. Nach dem Abkühlen des Kolbeninhalts sättigt man die Lösung mit (NH₄)₂SO₄ und äthert 3-4 mal aus. Die Ätherextrakte werden erst vereinigt, dann mit Na₂SO₄ getrocknet und schließlich vom Lösungsmittel befreit. Es verbleibt eine gelbliche, syrupöse Flüssigkeit. Diese wird mit einigen Siedesteinchen langsam auf 170° Ölbadtemperatur erhitzt, bis die CO₂-Entwicklung aufhört und keine Flüssigkeit mehr überdestilliert. Schon am stechenden Geruch des Destillats erkennt man, daß Propionsäure vorliegt. Zur exakten Identifizierung werden 3,5 g des Destillats mit 5 g Phosphortribromid in der Kälte tropfenweise versetzt⁷⁵⁾. Nachdem die HBr-Entwicklung aufgehört hat, erwärmt man noch 1/2 Stde. im Wasserbad auf 40-50°. Die gebildete phosphorige Säure setzt sich als schwerere,

75) C.A. Lobry de Bruyn, Recueil Trav. chim. Bays-Pas, 3, 387 (1884)

nichtmischbare Phase im unteren Teil des Kolbens ab. Nun hängt man den Kolben kurze Zeit in eine Eis/Kochsalz-Mischung, wobei sich die Viskosität der phosphorigen Säure so erhöht, daß das oben schwimmende Säurebromid leicht abgegossen werden kann. Das rohe Säurebromid tropft man nun sehr langsam in konzentriertes, wässriges Ammoniak ein⁷⁶⁾, dabei wird gut in Eis/Kochsalz gekühlt, um die überaus heftige Reaktion zu mäßigen. Die erhaltene wässrige Lösung dampft man hierauf im Wasserbad fast bis zur Trockene ein und zieht den Rückstand mehrmals mit absol. Alkohol aus. Dann wird der Alkohol abgedampft und der Rückstand 2-3 mal aus Benzol umkristallisiert. Beim langsamen Abkühlen erhält man schöne, farblose Tafeln vom Schmp. 77,5-78,5°, d. h. es liegt Propionsäureamid vor. Im Destillationskolben bleibt ein leicht bräunlicher Rückstand, der alsbald kristallin erstarrt. Erhitzt man nun im Wasserstrahlvakuum auf eine Ölbadtemperatur von etwa 170°, so geht bei Sdp.₁₂ 133-135° eine farblose Flüssigkeit über, die in der Vorlage rasch kristallin erstarrt⁷⁷⁾. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Chloroform erhält man große, farblose Spieße vom Schmp. 121-122°. Ein aus Bernsteinsäure und Acetylchlorid dargestelltes Bernsteinsäureanhydrid wies einen Schmp. von 120-121° auf. Der Mischschmp. lag bei 120,5-121,5°. Demnach handelt es sich um Bernsteinsäureanhydrid.

2-Methyl-2,4-dicarbäthoxy-cyclopentan-dion-(1,3) (XXXIIIa)

2,25 g Natrium werden in überschüssigem absol. Äthanol gelöst. Darnach destilliert man den nichtumgesetzten Alkohol ab und erhitzt das noch alkoholfeuchte Natriumäthylat im Wasserstrahlvakuum etwa 2 Stdn. auf eine Ölbadtemperatur von 200°. Nach dem Abkühlen überführt man das Äthylat rasch in einen 100 ccm Dreihalskolben und gibt 20 g XXXII hinzu, wobei dauernd

76) O. Aschan, Ber. dtsh. chem. Ges. 31, 2347 (1898)

77) F. Krafft u. A.W. Dyes, Ber. dtsh. chem. Ges. 28, 2588 (1895)

gerührt werden muß, da sich sonst das Äthylat zu schwer reagierenden Klümpchen zusammenballt. Nach etwa 1/2 Stde. ist das Alkoholat verschwindend wenig geworden, der Kolbeninhalt hellrot gefärbt und zähflüssig. Nach weiteren 15 Min. läßt man erkalten und zersetzt die zu einer glasartigen, roten Masse erstarrte Flüssigkeit mit rund 50 ccm 20%iger Essigsäure und Eis. Dabei verschwindet die rote Färbung und macht einer gelben Platz. Gleichzeitig scheidet sich ein Öl aus, das nach kurzer Zeit zu einer gelblichen Masse erstarrt. Diese saugt man ab, wäscht sie mit Wasser säurefrei und trocknet in der Trockenpistole bei 100°. Hierauf wird die Substanz 3 mal aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält farblose, schillernde Blättchen vom Schmp. 119,5-120,5°. Ausb. 2,1 g (11,8% d. Th.).

Die Verbindung gibt mit alkoholischer Eisen-(III)-chloridlösung eine intensiv rotviolette Färbung, löst sich in Soda-lösung mit gelber Farbe und läßt sich mit Säure wieder ausfällen. Sie liefert ein gelboranges 2,4-Dinitro-phenylhydrazon.

5,274 mg Substanz	10,935 mg CO ₂	2,960 mg H ₂ O
-------------------	---------------------------	---------------------------

C ₁₂ H ₁₆ O ₆ (256,2)	Ber. C	56,24	H	6,29
	Gef. "	56,58	"	6,28

2-Methyl-2,4-dicarbomethoxy-cyclopentan-dion-(1,3) (XXXIIIb)

3,6 g (0,067 Mol) Natriummethylat des Handels werden 1/2 Stde. im wasserstrahlvakuum auf 200° erhitzt. Dann überführt man es in einen 100-ccm-Dreihalskolben und versetzt mit 19,2 g (0,067 Mol) des Esters XXXII. Unter heftigem Rühren erhitzt man das Gemisch auf 80-100°. Destilliert man dabei unter vermindertem Druck abgespaltenen Alkohol und niedrigsiedende Spaltprodukte ab, so erhält man nach 45 Min. Erhitzungsdauer eine harte, glasige, rote Masse, das Natriumsalz des 2-Methyl-2,4-dicarbomethoxy-cyclopentan-dions-(1,3) und das des Methyl-malonsäure-

esters. Man zersetzt mit einer Mischung aus Eis und 20%iger Essigsäure, äthert 3 mal aus, trocknet die ätherische Lösung mit Na_2SO_4 und destilliert das Lösungsmittel ab. Es hinterbleibt in der Regel ein flüssiger Rückstand. Die flüssigen Anteile dieses Rückstandes, Spaltprodukte des Ausgangsmaterials, zieht man bei 0.05 Torr und $100-110^\circ$ im Hochvakuum ab. Der nun erhaltene zähflüssige Rückstand erstarrt zu einer braungelben Masse. Man kristallisiert aus Methanol 3 mal um und erhält farblose Kristalle vom Schmp. $152-153^\circ$. Ausb. 1,4 g (8,9 % d. Th.).

4,930 mg Substanz	9,545 mg CO_2	2,430 mg H_2O
$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_6$ (228,2)	Ber. C 52,63	H 5,30
	Gef. " 52,82	" 5,52

Die Substanz gibt ebenfalls eine rotviolette Eisenchloridreaktion und zeigt auch stark saure Eigenschaften.

2,4-Dinitro-phenylhydrazon: Aus Äthanol orangegelbe Kristalle vom Schmp. $178-179^\circ$.

4,316 mg Substanz	7,440 mg CO_2	1,540 mg H_2O
$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_9$ (408,3)	Ber. C 47,06	H 3,95
	Gef. " 47,27	" 4,01

Untersuchung der bei der Dieckmann'schen Esterkondensation des γ -Keto- δ -dicarbäthoxy-capronsäure-methylesters (XXXII) auftretenden Spaltprodukte

Bei der Aufarbeitung der Umsetzungsprodukte der Dieckmann'schen Esterkondensation muß man, wie schon oben erwähnt, die flüssigen Anteile i. Vak. abziehen. Man erhält keine scharfen

Siedepunkte. Zwischen 80 und 95°/12 Torr geht eine esterartig riechende Flüssigkeit über. Schon die Schlierenbildung in der Vorlage beweist, daß kein einheitliches Produkt vorliegen kann. Da durch Destillation keine Trennung zu erzielen ist, wird das vermutliche Estergemisch mit 30%iger H_2SO_4 verseift. Ist nach 3-4-stündigem Kochen die Phase homogen, so sättigt man mit $(NH_4)_2SO_4$ und äthert mehrmals aus. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man einen syrupösen, sauren Rückstand, aus dem sich nach längerem Stehenlassen wenig kristalline Substanz ausscheidet. Man bringt daher das gelbliche, viskose Öl in einen Kolben, erhitzt auf etwa 70° und verfährt wie bei der Identifizierung der sauren Spaltprodukte des Esters XXXII beschrieben. Wieder erhält man ein Säureamid, das bei 78-79° schmilzt, also Propionsäureamid und einen Körper, der einen Schmp. von 119-120° aufweist, d.h. Bernsteinsäureanhydrid. Mischschmp. mit einem authentischen Produkt 119-120,5°. Damit sind die Spaltprodukte als Methyl-malonsäure-ester und Bernsteinsäure-ester identifiziert.

δ-Keto-ε-dicarbäthoxy-oenanthsäure-äthylester (XXXV)

4,6 g Natrium werden unter Xylol granuliert, mit wenig absol. Benzol gewaschen und schließlich mit 250 ccm absol. Benzol bedeckt. Dazu tropft man unter ständigem Rühren 39 g (0,2 Mol) Methyl-malonsäure-diäthylester in 200 ccm absol. Benzol. Hierauf wird gerückflußt bis alles Natrium gelöst ist. Dann kühlt man mit Eiswasser und tropft innerhalb 1 Stde. 35,5 g (0,2 Mol) Glutarsäure-äthylester-chlorid in 100 ccm absol. Benzol unter Rühren zu. Man erhält eine goldgelbe, klare Lösung, die man über Nacht stehen läßt und am anderen Tag noch 1/2 Stde. zum Sieden erhitzt. Das entstandene NaCl bleibt wieder zunächst kolloidal in Lösung und scheidet sich erst beim Kochen aus. Nach dem Abkühlen versetzt man mit etwa dem gleichen Volumen Wasser und schüttelt die wasserlösliche, gelbe Verunreinigung aus. Die wässrige Phase wird 2 mal mit Benzol ausgeschüttelt, die benzolischen Lösungen vereinigt und getrocknet. Nach dem

Entfernen des Lösungsmittels fraktioniert man den Rückstand im Hochvakuum; den Vorlauf zieht man vorher größtenteils im Wasserstrahlvakuum ab. Nach zweimaliger Destillation erhält man eine farblose, ölige Flüssigkeit von schwach stumpfem Geruch. Sdp._{0.02} 137-138°. Ausb. 41 g (52% d. Th.).

5,055 mg Substanz	10,580 mg CO ₂	3,420 mg H ₂ O
-------------------	---------------------------	---------------------------

C ₁₅ H ₂₄ O ₇ (316,4)	Ber. C 56,95	H 7,65
	Gef. " 57,08	" 7,57

δ-Keto-oenanthsäure (XXXVI)

15 g XXXV werden mit 50 ccm Eisessig und 50 ccm 20%iger HCl solange im Ölbad zum Sieden erhitzt (4-5 Stdn.) bis kein CO₂ mehr entweicht. Sodann sättigt man mit NaCl und äthert 4-5 mal aus. Die ätherische Lösung wird mit Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand im Wasserstrahlvakuum fraktioniert. Nach einem geringen Vorlauf geht beim Sdp.₁₂ 160-162° die Hauptmenge über. Das Destillat erstarrt nach einigem Stehenlassen zu einer farblosen Masse. Im Destillationskolben verbleibt ein kristalliner Rückstand, der die Eigenschaften einer Säure hat. Er wurde 3 mal aus Benzol umkristallisiert und konnte auf Grund seines Schmp. und Mischschmp. als Glutarsäure identifiziert werden. Schmp. der Substanz 96-98°, Schmp. von reiner Glutarsäure (BASF) 95-97°. Mischschmp. 94-96°.

Die Hauptfraktion wird 3 mal aus Petroläther/Äther (2:1) umkristallisiert. Man erhält farblose Blättchen von δ-Keto-oenanthsäure vom Schmp. 49,5-50,5°. In der Literatur⁷⁰⁾ ist ein Schmp. von 50° angegeben. Ausb. 2,9 g (42% d. Th.).

5,322 mg Substanz	11,355 mg CO ₂	3,840 mg H ₂ O
-------------------	---------------------------	---------------------------

C ₇ H ₁₂ O ₃ (144,2)	Ber. C 58,31	H 8,39
	Gef. " 58,20	" 8,08

2,4-Dinitro-phenylhydrazon des Methylesters von XXXVI:

Es fällt zunächst ölig und wird erst nach einigen Tagen kristallin. Aus Methanol orangefarbene Nadeln vom Schmp. 100-101°.

5,054 mg Substanz	9,190 mg CO ₂	2,440 mg H ₂ O
2,777 mg Substanz	0,425 ccm N ₂	29°, 735 mm

C ₁₃ H ₁₆ N ₄ O ₆ (324,3)	Ber. C 49,70	H 5,36	N 16,56
	Gef. " 49,60	" 5,40	" 16,73

Untersuchung der Spaltprodukte der Umsetzung von δ-Keto-ε-dicarbäthoxy-oenanthsäure-äthylester (XXXV) in benzolischer Lösung mit Natriumäthylat

21,1 g (0,067 Mol) XXXV werden in 100 ccm absol. Benzol gelöst und hierauf 4,1 g (0,067 Mol) Natriumäthylat eingetragen. Unter Rühren erhitzt man das Gemisch auf 90-100°, wobei der Kolbeninhalt sich rot färbt und das Natriumäthylat verschwindet. Nach 1/2 Stde. läßt man abkühlen und zersetzt mit Eis und 20%iger Essigsäure. Die wässrige Phase schüttelt man noch 2 mal mit Benzol aus, vereinigt die benzolischen Lösungen und wäscht sie mit 10%iger NaHCO₃-Lösung und Wasser neutral. Nun trocknet man und zieht das Lösungsmittel ab. Es bleibt eine gelbe, esterartig riechende Flüssigkeit zurück. Im Hochvakuum destilliert, geht der gesamte Kolbeninhalt bis auf einen sehr kleinen Rest bei 80-100°/0.2 Torr über. Da sich gewisse, getrennte Siedebereiche abzeichnen, wird im Wasserstrahlvakuum über eine 15 cm Vigreux-Kolonne fraktioniert. Man erhält 2 Fraktionen; I: Sdp.₁₁ 84-89° und II: Sdp.₁₁ 108-111°.

Fraktion I:

Ein Teil der Fraktion I wird mit 20%iger H₂SO₄ gekocht bis eine homogene Phase entsteht. Nach dem Ausäthern, Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels, erhält man einen öligen Rückstand, der sauer reagiert und nach einiger Zeit kristallisiert. Aus Essigester/Petroläther (1:1) umkristallisiert bekommt man

farblose Kristalle vom Schmp. $131-133^{\circ}$ (Zers.); wahrscheinlich Methyl-malonsäure.

Die Substanz wird etwas über der Temperatur ihres Schmelzpunkts decarboxyliert. Man erhält ein Destillat, das den stechenden Geruch der Propionsäure besitzt. Diese wird über das Säurebromid in das Amid umgewandelt, wie schon auf Seite 78 beschrieben. Schmp. $77-78^{\circ}$; demnach Propionsäureamid. Ein anderer Teil der Fraktion I wird in Äthanol gelöst und mit 91%igem Hydrazinhydrat versetzt. Das Reaktionsgemisch erwärmt sich und nach kurzem Stehenlassen scheiden sich große, flächige Kristalle aus. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äthylalkohol liegt der Schmp. bei $176-177^{\circ}$. Reiner Methyl-malonsäure-diäthylester der Firma Fluka lieferte ein Methyl-malonsäure-dihydrazid vom Schmp. $177-179^{\circ}$. Der Mischschmp. mit unserer Substanz lag bei $176-178^{\circ}$.

Fraktion II:

Diese Fraktion wird ebenfalls mit 20%iger H_2SO_4 verseift, die entstehende homogene Phase mit $(NH_4)_2SO_4$ gesättigt und mehrmals ausgeäthert. Nach dem Abdestillieren des Äthers erstarrt der Rückstand sofort kristallin. Er wird 3 mal aus Benzol umkristallisiert. Man erhält farblose Nadeln vom Schmp. $97-98^{\circ}$. Schmp. der Vergleichssubstanz, reine Glutarsäure (BASF) $95-97^{\circ}$. Mischschmp. $96-97,5^{\circ}$.

Damit sind die beiden Spaltprodukte als Methyl-malonsäure-diäthylester und Glutarsäure-diäthylester identifiziert.

3-Phenyl-2-methyl-cyclohexen-(2)-on-(1) (XXXVII)

Aus 2,4 g (0,1 Grammatom) Magnesium und 15,7 g (0,1 Mol) Brombenzol bereitet man in 80 ccm absol. Äther eine Grignardlösung. Zu dieser werden unter Eiskühlung, innerhalb 1 Stde. 18,2 g (0,1 Mol) 1-Isobutoxy-2-methyl-cyclohexen-(1)-on-(3) in 40 ccm absol. Äther getropft. Dann rührt man 1 Stde. bei Raumtemperatur und erhitzt schließlich noch $1/2$ Stde. zum gelinden Sieden. Nach dem Abkühlen wird der Komplex mit der berechneten Menge verd. H_2SO_4 zerlegt; dabei ist eine besondere

Behandlung zur Spaltung des Enoläthers (siehe theoretischen Teil) nicht nötig. Sodann fügt man noch 100 ccm Äther hinzu, entsäuert mit 5%iger NaHCO_3 -Lösung, wäscht mit Wasser neutral und trocknet über Na_2SO_4 . Der nach dem Abdestillieren des Äthers gewonnene Rückstand wird im Hochvakuum fraktioniert. Sdp._{0.01} 96-98°, Sdp._{0.1} 112-113°; farblose Flüssigkeit, die unterhalb von 30° kristallin erstarrt. Sie kann aus Petroläther (Sdp. 60-80°) umkristallisiert werden, wobei man nach dem Auflösen in siedendem Petroläther zweckmäßigerweise kurz mit Kohlensäureschnee unterkühlt. Schmp. 29,5°. Ausb. 10 g (51% d. Th.).

Wie die Ausbeute beweist, ist es nicht nötig wegen der Enoläther-Gruppierung mit einer doppelten äquivalenten Menge an Grignardreagenz zu arbeiten. Bei Anwendung von 0,2 Mol Grignardverbindung (im Vergleich zu obigem Ansatz) erzielt man keine besseren Ergebnisse. Natürlich ist davon der geringe Überschuß, den man bei jeder Grignardreaktion auf Grund der unvollkommenen Auflösung des Magnesiums - zu geringe Konzentration des Halogenalkyls bzw. -aryls gegen Ende der Reaktion - verwendet, nicht betroffen.

5,030 mg Substanz	15,525 mg CO_2	3,400 mg H_2O
$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}$ (186,3)	Ber. C 83,83	H 7,58
	Gef. " 84,17	" 7,57

2,4-Dinitro-phenylhydrazon: Aus Benzol ziegelrote Blättchen vom Schmp. 204-205°.

4,826 mg Substanz	10,935 mg CO_2	2,170 mg H_2O
2,779 mg Substanz	0,393 ccm N_2	28°, 730 mm
$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4$ (366,4)	Ber. C 62,28	H 4,95 N 15,29
	Gef. " 61,93	" 5,04 " 15,40

3-Phenyl-2-methyl-cyclohexanon-(1) (XXXVIII)

5 g XXXVII werden mit 1 g 30%iger Pd/Kohle bei Raumtemperatur in schwach alkalischer, äthanolischer Lösung hydriert. 120 ccm Wasserstoff werden sehr rasch aufgenommen und weitere 672 ccm sehr langsam. Darnach kommt die Hydrierung zum Stillstand. Nun wird mit ein paar Tropfen Eisessig neutralisiert, das Äthanol abgedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen, mit wenig Wasser gewaschen und die ätherische Lösung mit Na_2SO_4 getrocknet. Anschließend wird im Wasserstrahlvakuum destilliert. Nach sehr wenig Vorlauf geht die Hauptmenge beim Sdp.₁₀ 153° , Sdp.₉ 151° als farblose Flüssigkeit über. Ausb. 4,5 g (89% d. Th.).

4,951 mg Substanz	13,390 mg CO_2	3,410 mg H_2O
-------------------	-------------------------	-------------------------------

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}$ (188,3)	Ber. C 82,93	H 8,57
	Gef. " 82,72	" 8,71

2,4-Dinitro-phenylhydrazon: Aus Äthanol goldgelbe Blättchen vom Schmp. $218-219^\circ$.

4,919 mg Substanz	11,205 mg CO_2	2,400 mg H_2O
2,518 mg Substanz	0,345 ccm N_2	25° , 729 mm

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$	Ber. C 61,94	H 5,47	N 15,21
	Gef. " 62,17	" 5,46	" 15,17

3-(β -Naphthyl)-2-methyl-cyclohexen-(2)-on-(1) (XXXIX)

Die Verbindung wird analog XXXVII mit einer Grignardlösung aus 2,4 g (0,1 Grammatom) Magnesium und 20,7 g (0,1 Mol) β -Bromnaphthalin, sowie 18,2 g (0,1 Mol) 1-Isobutoxy-2-methyl-cyclohexen-(1)-on-(3) bereitet. Die Destillation erfolgt in einem Säbelkolben. Als Vorlauf erscheint Naphthalin

und nicht umgesetztes β -Bromnaphthalin. Die Hauptfraktion destilliert beim Sdp._{0.05} 162-165° als schwach gelb gefärbtes Öl über. Um die gesamte Menge des Naphthalins zu entfernen ist zwei- bis dreimaliges Destillieren nötig. Das Hauptprodukt erstarrt nach dem Anreiben mit wenig Alkohol/Petroläther (1:1) zu einer nahezu farblosen, kristallinen Masse. Aus Äthanol erhält man schillernde, farblose Blättchen vom Schmp. 55-57° und 66-68°. Da hier keine Isomeren zu erwarten sind können wir uns zunächst das deutlich unterteilte Schmelzpunktsintervall nur durch Bildung zweier Modifikationen erklären. Das 2,4-Dinitro-phenylhydrazon der Verbindung schmilzt scharf und ebenso die fünfring-homologe Verbindung. Auch das entsprechende Phenyl-derivat XXXVII zeigt einen exakten Schmp. Ausb. 16 g (68% d. Th.).

4,918 mg Substanz	15,840 mg CO ₂	2,920 mg H ₂ O
C ₁₇ H ₁₆ O (236,3)	Ber. C 86,40	H 6,83
	Gef. " 86,44	" 6,54

2,4-Dinitro-phenylhydrazon: Aus wenig Benzol oder aus Butanol dunkelrote Blättchen vom Schmp. 205-206°.

5,072 mg Substanz	12,395 mg CO ₂	2,190 mg H ₂ O
3,115 mg Substanz	0,399 ccm N ₂	27°, 706 mm
C ₂₃ H ₂₀ N ₄ O ₄ (416,4)	Ber. C 66,33	H 4,84 N 13,46
	Gef. " 66,67	" 4,83 " 13,54

3-Phenyl-2-methyl-cyclopenten-(2)-on-(1) (XL)

Man stellt aus 2,4 g (0,1 Grammatom) Magnesium und 15,7 g (0,1 Mol) Brombenzol eine Grignardlösung her und setzt diese mit 17 g (0,1 Mol) 1-Isobutoxy-2-methyl-cyclopenten-(1)-on-(3)

unter Eiskühlung um. Die Weiterbehandlung, Zersetzung des Komplexes mit verd. H_2SO_4 usw. erfolgt wie bei XXXVII. Man fraktioniert im Wasserstrahlvakuum. Sdp.₁₀ 161° , farbloses Öl, das nach einiger Zeit kristallin erstarrt. Aus Petroläther farblose Kristalle vom Schmp. $52-53^\circ$. Ausb. 11,2 g (65% d. Th.).

4,924 mg Substanz	15,100 mg CO_2	3,150 mg H_2O
-------------------	-------------------------	-------------------------------

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}$ (172,2)	Ber. C 83,69	H 7,02
	Gef. " 83,66	" 7,16

2,4-Dinitro-phenylhydrazon: Aus wenig Benzol tiefrote, glänzende Blättchen vom Schmp. $228-229^\circ$.

5,120 mg Substanz	11,510 mg CO_2	2,130 mg H_2O
2,494 mg Substanz	0,364 ccm N_2	25° , 729 mm

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$ (352,3)	Ber. C 61,36	H 4,58	N 15,90
	Gef. " 61,36	" 4,66	" 16,02

3-(β -Naphthyl)-2-methyl-cyclopenten-(2)-on-(1) (XXIX)

Eine Grignardlösung aus 4,8 g (0,2 Grammatom) Magnesium und 41,4 g (0,2 Mol) β -Bromnaphthalin setzt man - wie in den Fällen XXXVII und XXXIX geschildert - mit 34 g (0,2 Mol) 1-Isobutoxy-2-methyl-cyclopenten-(1)-on-(3) um. Bei der Fraktionierung des Rohprodukts erhält man eine farblose Flüssigkeit vom Sdp._{0.05} 173° , die schnell erstarrt. Aus Methanol farblose Blättchen vom Schmp. $129-130^\circ$.

4,800 mg Substanz	15,270 mg CO_2	2,690 mg H_2O
-------------------	-------------------------	-------------------------------

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}$ (222,2)	Ber. C 86,45	H 6,35
	Gef. " 86,80	" 6,27

2,4-Dinitro-phenylhydrazon: Aus Pyridin dunkelrote Nadeln
vom Schmp. 260-261°.

5,150 mg Substanz

12,360 mg CO₂

2,090 mg H₂O

2,921 mg Substanz

0,377 ccm N₂

26°, 730 mm

C₂₂H₁₈N₄O₄ (402,4)

Ber. C 65,66

H 4,51

N 13,92

Gef. " 65,49

" 4,54

" 14,16

L e b e n s l a u f

Als Sohn des Werkmeisters Hermann Woppert und seiner Ehefrau Grete, geb. Ströhlein, wurde ich am 25. Mai 1928 zu Nürnberg geboren. Nach dem Besuch von 6 Klassen Volksschule trat ich 1940 in die Wirtschaftsoberschule Nürnberg über, an der ich vier Jahre weilte. Im Februar 1945 wurde ich zum RAD einberufen und von dort aus gleich in die Wehrmacht übernommen. Im Mai 1945 geriet ich in amerikanische Gefangenschaft, aus der ich im August des gleichen Jahres entlassen wurde. Nach Konsolidierung der Verhältnisse - wir wurden 1945 total ausgebombt - nahm ich 1946 meine schulische Ausbildung wieder auf und unterzog mich, nachdem ich eine Klasse übersprungen hatte, im Juni 1947 der Reifeprüfung an der Wirtschaftsoberschule Nürnberg. Dann studierte ich zwei Semester Betriebswirtschaft an der Hochschule für Wirtschafts- und Sozialwissenschaften in Nürnberg. Da die Maturitätsprüfung der Wirtschaftsoberschule damals nur zum Studium der Wirtschafts- und Sozialwissenschaften berechnete, konnte ich zunächst meinen alten Wunsch, Chemie zu studieren, nicht verwirklichen. 1950 legte ich dann im Rahmen der allgemeinen Reifeprüfung an der Oberrealschule in Fürth/Bay. eine Zusatzprüfung zu meinem Reifezeugnis der Wirtschaftsoberschule Nürnberg ab, die mir die generelle Hochschulreife zuerkannte. Im Wintersemester 1950 begann ich mit dem Chemiestudium an der Universität Erlangen, wo ich im November 1953 die Diplomchemiker-Vorprüfung und im Januar 1956 die Diplomchemiker-Hauptprüfung ablegte. Von Februar 1956 bis Januar 1959 beschäftigte ich mich mit der vorliegenden Arbeit. In dieser Zeit war ich auch einige Semester als Assistent im Mediziner-Praktikum des Instituts für Organische Chemie tätig.

